

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1941

THÈSE

N°

345

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

André, Jean GILLET

Pharmacien

Ancien Interne en Pharmacie des Hôpitaux de Paris

Né le 12 Janvier 1912 à Charleville (Ardennes)

**ACTION PHARMACODYNAMIQUE VARIABLE
DES SELS D'ALCALOÏDES**

SUIVANT LA NATURE DE L'ACIDE SALIFIANT

APPLICATIONS AUX ANESTHÉSQUES LOCAUX ET A LA MORPHINE

Président : H. TIFFENEAU, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE E. LE FRANÇOIS

91, BOULEVARD ST-GERMAIN, 91

1941

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1941

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

André, Jean GILLET

Pharmacien

Ancien Interne en Pharmacie des Hôpitaux de Paris

Né le 12 Janvier 1912 à Charleville (Ardennes)

ACTION PHARMACODYNAMIQUE VARIABLE
DES SELS D'ALCALOÏDES

SUIVANT LA NATURE DE L'ACIDE SALIFIANT

APPLICATIONS AUX ANESTHÉSQUES LOCAUX ET A LA MORPHINE

Président : H. TIFFENEAU, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE E. LE FRANÇOIS

91, BOULEVARD ST-GERMAIN, 91

1941

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	PASTEUR-VALLÉRY- RADOT.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	N...
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LÉVY-VALENSI.
Pathologie expérimentale et comparée	Henri BENARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
Clinique médicale	ABRAMI.
	FIESSINGER.
	LOEPER.
	RATHERY.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	N...
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	LAIGNE-LAVASTINE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale	N...
	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique urologique	CHEVASSU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	JEANNIN.
	LÉVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	HARVIER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	N...
Clinique propédeutique	M. VILLARET.
Clinique de la Tuberculose	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique de cardiologie	LAUBRY.
Clinique de neuro-chirurgie	Clovis VINCENT.
Assistance médico-sociale	N...
	HAZARD.
	MULON.
Professeurs sans chaire	OLIVIER.
	SANNIÉ.
	VERNE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE Pathologie chirurgicale.
 BARIÉTY Pathologie médicale.
 BERNARD Étienne. Pathologie médicale.
 BESANÇON (Justin). Hydrologie.
 BONNET Bactériologie.
 BOULANGER ... Chimie.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BROUET Pathologie médicale.
 BULLIARD Histologie.
 CACHERA Pathologie médicale.
 CORDIER Anatomie.
 COSTE Pathologie médicale.
 COUVELAIRE (Roger). Urologie.
 DELARUE. Anatomie pathologique.
 DELAY. Pathologie médicale.
 DEGREGZ (H.)... Physique.
 DESOILLE Médecine légale.
 DIGONNET Obstétrique.
 DOGNON..... Physique.
 FEVRE Pathologie chirurgicale
 FUNCK-BRENTANO. Pathologie chirurgi-
 cale.
 GALLIARD..... Parasitologie.
 GARCIN Pathologie médicale.
 M^{lle} GAUTHIER-VILLARS. Anatomie pa-
 thologique.
 DE GENNES Pathologie médicale.

MM.

GIROUD..... Histologie.
 HAGUENAU Pathologie médicale.
 HALPHEN..... Oto-rhino-laryngologie.
 JOANNON Hygiène.
 LACOMME Obstétrique.
 LANTUÉJOUL ... Obstétrique.
 LAVIER Parasitologie.
 LELONG Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimen-
 tale.
 LENÈGRE Pathologie médicale.
 M^{lle} J. LÉVY..... Pharmacologie.
 MARCHAL. Pathologie médicale.
 MÉNÉGAUX Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET Pathologie médicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 PATEL..... Pathologie chirurgicale.
 PETIT-DUTAILLIS. Pathologie chirurgi-
 cale.
 RENARD Ophthalmologie.
 RICHEL Physiologie.
 SÉNÈQUE Pathologie chirurgicale.
 SICARD Pathologie chirurgicale.
 SOULIE Pathologie médicale.
 SUREAU Obstétrique.
 TURPIN Pathologie médicale.
 WILMOTH..... Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE..... Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT. Physiologie.
 GUÉNIOT Obstétrique.
 HEITZ-BOYER... Pathologie chirurgicale.
 HUGUENIN..... Anat. pathologique.

MM.

LARDENNOIS... Pathologie chirurgicale.
 LE LORIER..... Obstétrique.
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
 PIÉDELIEVRE .. Médecine légale.
 VAUDESCAL ... Obstétrique.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR A. GORIS

Professeur de Pharmacie Galénique à la Faculté de Pharmacie de Paris
Membre de l'Académie de Médecine
Directeur de la Pharmacie Centrale des Hôpitaux et Hospices de Paris
Officier de la Légion d'Honneur

*Qui a bien voulu nous guider dans le
choix de notre thèse.*

*En témoignage de reconnaissance et de
respectueuse affection.*

A MONSIEUR LE DOYEN M. TIFFENEAU

Professeur de Pharmacologie et de Matière Médicale
à la Faculté de Médecine de Paris
Membre de l'Académie de Médecine
Officier de la Légion d'Honneur

*Notre maître dans les hôpitaux et dans
nos études.*

*Qui a bien voulu nous guider de ses
conseils et nous faire l'honneur d'accepter
la présidence de cette thèse.*



Digitized by the Internet Archive
in 2026

INTRODUCTION

M. J. RÉGNIER, Maître de Conférences à la Faculté de Pharmacie de Paris, s'est consacré depuis une dizaine d'années à l'étude du mécanisme de l'action de quelques sels d'alcaloïdes et a cherché l'influence que peut exercer l'acide salifiant sur l'intensité de leurs effets anesthésiques. Il a bien voulu nous conseiller d'entreprendre, comme sujet de thèse, une revue d'ensemble des travaux qu'il a dirigés sur cette question.

Les nombreuses publications dont nous avons pris connaissance nous ont montré comment M. J. RÉGNIER a été amené peu à peu à constater cette influence et à entreprendre des recherches pharmacodynamiques pour en déterminer la cause, et, enfin, à proposer de nouveaux sels plus favorables à l'application clinique. Plus récemment, l'étude physicochimique qu'il a entreprise à la suite de ces recherches lui a permis de confirmer l'hypothèse émise par lui pour expliquer les faits qu'il avait découverts.

Dès 1923, M. J. RÉGNIER s'intéressant à l'étude pharmacodynamique des anesthésiques locaux, mit d'abord au point une méthode personnelle, d'une grande simplicité, pour la mesure des pouvoirs anesthésiques sur la cornée du lapin. Grâce à cette méthode, il constata d'abord le renforcement des effets anesthésiques résultant de la suite de l'alcalinisation des solutions de cocaïne. Ce renforcement a malheureusement comme contre-partie une plus grande fragilité de l'alcaloïde, d'où altération par conservation de solutions

ou surtout par action de la chaleur pendant la stérilisation des solutions. M. J. RÉGNIER, avec ses collaborateurs, DAVID et LIOT, entreprit l'étude de cette altération, puis des moyens d'y remédier. Il fut ainsi amené à employer des solutions dans lesquelles le pH était maintenu constant à l'aide de différents sels jouant le rôle de tampons et constatata, qu'à pH égal, diverses solutions de même titre présentaient des différences d'activité suivant le sel tampon en présence.

Cette constatation lui fit, pour la première fois, soupçonner le rôle joué dans le sel par l'acide salifiant et, en conséquence, par le sel, contrairement aux diverses théories qui avaient été émises jusque-là et qui ne tenaient compte que de la quantité de base contenue dans le sel. Poursuivant ses recherches dans cette direction, il constata les différences d'effets dus à la présence de certains groupements existant dans les acides organiques examinés. Après une première sélection, il prépara, en collaboration avec R. DELANGE, divers sels à acides minéraux ou organiques favorables et en confia l'étude clinique à quelques thérapeutes qui confirmèrent les résultats pharmacodynamiques.

En ce qui concerne les anesthésiques locaux, la démonstration du rôle joué par l'acide du sel d'alcaloïde fut faite, d'abord en collaboration avec R. DAVID, par l'étude de l'action anesthésique sur la cornée, puis, plus tard, en collaboration avec A. QUEVAUVILLER, par l'étude chronaximétrique de l'action locale sur un nerf moteur ou sensitif.

M. J. RÉGNIER se proposa ensuite de vérifier le même fait sur divers alcaloïdes doués d'autres actions pharmacodynamiques. Il entreprit, en collaboration avec Suzanne LAMBIN, des travaux sur la morphine, soit en mettant celle-ci directement en contact avec les éléments nerveux, comme dans le cas des anesthésiques locaux, soit en l'introduisant dans la circulation générale par injection sous-cutanée ou intraveineuse. Ceci permit à M. J. RÉGNIER d'examiner si

l'action du sel se maintient entière dans son cheminement à travers l'organisme. Il chercha d'abord à étendre aux solutions de ses nouveaux sels les résultats de travaux antérieurs dans lesquels on avait déjà fait des rapprochements entre les caractères physico-chimiques des solutions et leur action physiologique : étude de la variation de la tension superficielle en fonction de l'alcalinité et de l'activité des solutions de cocaïne.

En effet, s'il était concevable que le sel puisse jouer un rôle par l'ensemble de sa molécule lorsqu'on le met directement en contact avec les éléments nerveux qu'il influence, il ne paraissait pas possible de prévoir si l'individualité de ce sel persisterait lorsque celui-ci serait administré *per os* ou par les voies parentérales. Les expériences qui furent exécutées, et qui sont exposées dans notre travail, démontrent bien la persistance de cette individualité des sels même lors de leur passage dans l'organisme.

La question était donc tranchée du point de vue des faits, il restait à expliquer les différences d'action observées suivant les divers acides et M. J. RÉGNIER entreprit des recherches dans le domaine physico chimique. Deux faits sont à la base de ces recherches.

En premier lieu, des travaux précédents avaient rapproché les variations de certains caractères des solutions d'alcaloïdes, des modifications observées dans leur action ; par exemple, l'augmentation du *pH* des solutions de cocaïne produit un renforcement de l'action anesthésique locale et s'accompagne d'une baisse de la tension superficielle. M. J. RÉGNIER chercha à vérifier cette propriété et fit des mesures sur les solutions d'activité diverse obtenues à l'aide de ses nouveaux sels.

D'autre part, les recherches pharmacodynamiques faites au sujet des anesthésiques locaux et de la morphine avaient permis à M. J. RÉGNIER de classer les divers acides, suivant un certain ordre, d'après l'activité croissante des sels corres-

pondants. Cet ordre est analogue à celui de la série dite de « Hofmeister » concernant les sels de sodium. M. J. RÉGNIER fut amené à admettre le rôle joué par la partie protéidique de la couche superficielle de la cellule, dans l'action du sel alcaloïdique. Il entreprit alors des études sur les caractères physico-chimiques susceptibles d'expliquer les différences de pénétration, de fixation et d'élimination des solutions des divers sels d'alcaloïdes. Ces travaux, dont le programme est des plus vaste, ne sont d'ailleurs pas terminés ; M. J. Régnier poursuit encore actuellement ses recherches dans ce domaine et les oriente dans de nombreuses directions.

Passant enfin à l'application pratique, M. J. RÉGNIER a tenu à faire confirmer si les résultats obtenus dans l'étude expérimentale de ses nouveaux sels étaient vérifiés par la clinique. On trouvera dans notre exposé quelques-uns des résultats cliniques qui furent ainsi constatés, grâce à la collaboration de Médecins des Hôpitaux. Les avantages furent très vite reconnus et, si certains sels ne sont pas encore passés dans la pratique courante, d'autres, au contraire, furent immédiatement adoptés par la plupart des médecins et sont actuellement utilisés. Citons, par exemple, le cas du phénylpropionate et du gluconate de morphine qui rivalisent en quelque sorte avec le chlorhydrate de morphine et le remplacent chacun dans des cas bien déterminés.

Notre travail comprend quatre parties :

Dans un *premier chapitre*, nous exposons les travaux pharmacodynamiques qui ont permis de mettre en évidence l'influence de l'acide salifiant sur l'intensité de l'action des bases anesthésiques locales.

Le *deuxième chapitre* est constitué par l'exposé des recherches pharmacodynamiques sur les divers sels de morphine.

L'ensemble des recherches physico-chimiques effectuées par M. J. RÉGNIER et ses collaborateurs constitue le *troisième*

chapitre de notre travail. Un certain nombre de recherches de cet ordre sont encore en cours.

Enfin, dans le *quatrième chapitre*, nous avons exposé les principaux essais cliniques effectués sur chacun des différents sels confiés aux thérapeutes.

Avant de commencer notre exposé, nous tenons à remercier très respectueusement M. le doyen TIFFENEAU qui a bien voulu accepter la présidence de cette thèse. Nous avons déjà eu le grand honneur de travailler sous sa haute direction pendant notre internat en Pharmacie et, plus tard, de profiter de son fructueux enseignement lors de nos études de Médecine. Les précieux conseils qu'il nous a prodigués au cours de la rédaction de notre travail sont pour nous une raison supplémentaire de lui exprimer notre profonde reconnaissance. Nous le prions de bien vouloir trouver ici l'expression de notre admiration et de notre respectueuse gratitude.

Qu'il nous soit permis d'exprimer toute notre reconnaissance à M. J. RÉGNIER, Maître de conférence à la Faculté de Pharmacie de Paris, Pharmacien Chef des Hôpitaux de Paris, pour la grande amabilité avec laquelle il a bien voulu nous guider dans l'étude de ses travaux. L'accueil toujours bienveillant qu'il nous a réservé, les précieux conseils qu'il nous a dispensés au cours de notre travail sont pour nous autant d'appréciables souvenirs qui restent attachés à notre thèse. Nous voudrions pouvoir lui exprimer ici notre très vive gratitude.

Nous tenons également à remercier tout particulièrement M. BOURILLET, Pharmacien aux Laboratoires Bruneau qui nous a toujours accueilli avec une grande amabilité et qui a mis à notre entière disposition tous les documents qu'il possédait concernant la partie expérimentale et clinique de notre travail.

Il nous a été réellement très agréable de retrouver, dans le laboratoire de M. J. RÉGNIER notre camarade A. QUE-

VAUVILLER, Pharmacien Supérieur, Licencié ès Sciences, que nous avons rencontré pour la dernière fois pendant la guerre. Ayant repris ses travaux aussitôt sa libération, il a bien voulu nous aider de ses précieux renseignements et nous le prions d'accepter ainsi que ses camarades de laboratoire, l'expression de notre bien sincère amitié.

Il nous est impossible de nommer tous les camarades dont il nous a été donné d'apprécier l'amitié pendant nos études de Médecine. Nous sommes cependant heureux de pouvoir apporter ici, particulièrement à M. M.-M. JANOT, Maître de Conférences à la Faculté de Pharmacie de Paris, le témoignage de notre respectueuse amitié ; les quelques années d'études qui nous ont rapproché de lui, seront pour nous un excellent souvenir et nous auront permis de pouvoir l'apprécier davantage.

CHAPITRE PREMIER

ÉTUDES PHARMACODYNAMIQUES DE DIVERS SELS ANESTHÉSIIQUES LOCAUX

I) Anciennes conceptions classiques sur le mode d'action des sels d'alcaloïdes

Les alcaloïdes employés en thérapeutique sont généralement utilisés sous forme de sels. Ceci est dû aux propriétés physiques de ces corps à caractère basique qui sont solubles dans les lipoïdes et les solvants organiques, mais, pour la plupart, insolubles dans l'eau. La saturation de la base par un acide provoque la transformation en sels qui sont solubles dans les milieux aqueux et qui deviennent ainsi plus facilement utilisables.

Les formes salines utilisées remontent, pour certaines, à la découverte de l'alcaloïde et sont principalement des sels d'acides minéraux qui sont, en général, stables, bien cristallisés et parfaitement définis. Citons pour exemple : le chlorhydrate de morphine, le chlorhydrate de cocaïne, le sulfate de quinine, le nitrate de pilocarpine.

Seules, les bases donnant naissance à des sels d'acides minéraux peu solubles ou altérables ont été combinées à des acides organiques pour faire disparaître ces inconvénients, et on utilise les formiate, lactate, salicylate, quinate, etc...

Dans tous les cas, la posologie de ces corps est calculée

en tenant compte uniquement de la quantité de base qu'ils contiennent.

La fréquence de la combinaison de la base alcaloïdique aux acides minéraux est encore plus frappante dans le cas des anesthésiques locaux. On utilise, en particulier, les chlorhydrates, et ceci à un point tel, que, dans certains cas, les noms déposés ne correspondent pas à la base nouvelle, mais bien à son sel : la Stovaïne est le chlorhydrate de benzoyl-diméthylaminodiméthyléthylcarbinol ; la Novocaïne est le chlorhydrate de paraaminobenzoyldiéthylaminoéthanol.

Cependant, il y a quelques années, on assista à la tentative d'utilisation de sels d'anesthésiques locaux préparés avec des acides organiques. Des travaux importants effectués depuis le début du siècle étaient à la base de ces nouveaux essais : travaux de physiologie d'Overtton (33), de Ruhland (97), de Trondla (105) et travaux d'Oscar Gros sur les anesthésiques locaux (15).

La conclusion de ces travaux semble être la suivante : lorsqu'on fait agir une solution aqueuse d'un sel d'alcaloïde sur une cellule vivante, seule agit la base alcaloïdique libérée par hydrolyse du sel. L'acide salifiant cette base n'a, en pratique, d'autre utilité que de permettre la dissolution dans l'eau de la base alcaloïdique.

A cette théorie s'ajoute une autre hypothèse selon laquelle la libération de la base alcaloïdique active serait due à l'ionisation produite simplement par le fait de la dissolution du sel dans l'eau.

Ces conclusions sont en accord plus ou moins direct avec l'hypothèse selon laquelle il existe une couche lipoïdique à la surface de la cellule. L'alcaloïde base, seul soluble dans les lipoïdes, serait le seul à pouvoir se dissoudre dans cette couche, et par suite, à produire une action réelle.

Ces conceptions ont été encore appuyées plus récemment par les travaux de Trevan et Book (104), ceux de Gardner, Semb et Graham (13).

On était alors naturellement conduit à envisager l'utilisation de sels d'acides faibles : l'hydrolyse du sel, facilitée par la faiblesse de l'acide, permet la libération d'une plus grande quantité de base. Oscar Gros, le premier, a préconisé les carbonates de cocaïne, de novocaïne et on utilisa à la suite de cet auteur des mélanges de chlorhydrate de cocaïne, de novocaïne avec des sels alcalins d'acides faibles : carbonate de sodium, bicarbonate de sodium, acétate de sodium, etc... On prépara particulièrement les sels suivants, passés dans la pratique courante :

Tartrate acide de pseudocaïne droite : Psicaïne.

Formiate acide de pseudocaïne droite : Delcaïne.

Carbonate de Novocaïne : Carbaïne.

Borates d'anesthésiques locaux divers : Borocaïne de Copeland.

Malgré le réel intérêt de ces essais, il ne semble pas qu'ils aient été, du point de vue pratique, couronnés de succès.

Plusieurs raisons peuvent être de prime abord la cause de ces insuccès.

Il faut d'abord signaler le fait que, en ce qui concerne les sels d'Oscar Gros, préparés par double décomposition, la réaction alcaline de la solution est nuisible. Dans ces conditions en effet la stérilisation détruit trop facilement l'alcaloïde et la solution est de très mauvaise conservation.

Il en est de même pour les sels préparés avec des acides faibles tels que l'acide borique ; le pH trop élevé des solutions de ces sels est également défavorable à leur stérilisation et à leur conservation.

Les travaux de R. Dietzel et de O. Steeger (10) confirment cet inconvénient. Ces auteurs ont étudié la résistance au chauffage des divers sels de cocaïne. Ils préconisent finalement l'emploi du sulfate acide de cocaïne au lieu du chlorhydrate et surtout au lieu du borate de cocaïne qu'ils rejettent nettement.

En dehors de ce défaut important, mais cependant non insurmontable, une autre cause est à la base de ces insuccès dans l'emploi des sels organiques d'anesthésiques locaux.

II) Étude des anesthésiques locaux et conception nouvelle sur leur mode d'action (J. Régnier)

Les travaux de J. Régnier mettent bien en évidence un fait nouveau : l'influence prépondérante de l'acide qui salifie la base alcaloïdique. Pour cet auteur, l'acide accompagnant la base joue un rôle important vraisemblablement dans la période de pénétration ou dans la période de fixation sur la cellule, de telle sorte que l'on peut dire avec J. Régnier que le sel d'alcaloïde semble agir dans son entier. Il importe donc de choisir non pas systématiquement des sels d'acides faibles comme le faisaient les auteurs précédents, mais de sélectionner les acides qui sont capables de favoriser l'action du sel en permettant une meilleure pénétration de la base.

Tout un ensemble de travaux que nous allons exposer ont permis à cet auteur d'arriver à cette conclusion. Ces travaux n'ont été possibles que grâce à l'utilisation d'une méthode personnelle de mesure de l'action anesthésique locale sur la cornée.

§ 1. MÉTHODE DE MESURE DE L'ANESTHÉSIE LOCALE SUR LA CORNÉE DU LAPIN (38).

Le principe en est le suivant : Une seule excitation de la cornée d'un œil normal, produite par un crin fin, fait apparaître une réaction de cet œil sous la forme du réflexe oculopalpébral. Un œil anesthésié ne réagit plus à cette excitation unique, mais cependant, on constate que, pour certaines

anesthésies, le réflexe se produit à la suite de la répétition d'un certain nombre de ces excitations. Pour d'autres anesthésies, au contraire, le nombre des excitations nécessaires pour obtenir une réponse par réapparition du réflexe est d'un ordre tel que l'on peut considérer la cornée comme inexcitable. Il semble que le nombre des excitations nécessaires pour provoquer le réflexe soit proportionnel à la puissance d'action de l'anesthésique. Ce fait serait à rattacher au phénomène de la « sommation des excitations » ou de « l'addition latente des excitations » selon lequel la répétition d'une excitation légère peut faire apparaître une réaction qu'une seule excitation est incapable de produire.

Dans l'application pratique de cette propriété, l'auteur considère que la non apparition du réflexe oculo-palpébral à la suite de 100 excitations de la cornée est le signe d'une anesthésie complète. L'anesthésie existe, mais d'une façon imparfaite lorsque le réflexe apparaît à la suite d'un nombre d'excitations supérieur à 1, mais inférieur à 100.

Partant de ces considérations, J. Régnier met au point une méthode de mesure permettant d'exprimer le pouvoir anesthésique relatif des divers anesthésiques locaux.

Chaque expérience a une durée d'une heure. A la minute 0 et à la minute 4, l'existence normale du réflexe est vérifiée par une seule excitation de la cornée au crin. La solution anesthésique tiède est déposée sur l'œil à la minute 4 1/2 et à la minute 5 1/2.

La recherche de l'anesthésie commence à la minute 8 par des excitations rapides et répétées et dont on compte le nombre. Le rythme de ces excitations est de 100 par minute environ. On arrête dès que le réflexe se produit, c'est-à-dire dès que la fermeture rapide mais complète des paupières a été provoquée et on note le chiffre ainsi obtenu. De toutes façons, on arrête les excitations dès que le nombre 100 est atteint, même si le réflexe ne se produit pas, ce qui est le signe de l'anesthésie complète. L'essai est répété aux mi-

nutes 8, 10, 12 1/2, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60.

Les résultats peuvent être exprimés par une courbe obtenue en portant les temps en abscisses et, en ordonnées, le nombre des excitations nécessaires pour provoquer l'apparition du réflexe. L'auteur exprime plus couramment les valeurs des anesthésiques par des chiffres obtenus en additionnant les divers nombres d'excitations qui ont été nécessaires depuis la minute 8 jusqu'à la minute 60. Le chiffre minimum 13, correspondant à l'ensemble des 13 expériences, montre l'absence totale d'anesthésie. Le chiffre maximum indiquant une anesthésie complète pendant toute la durée de l'expérimentation est de 1300, soit 100 excitations sans réponse à chaque mesure. Le chiffre 20 est considéré par l'auteur comme indiquant le seuil de l'anesthésie. Toutefois, les résultats obtenus par une même solution anesthésique ne sont pas toujours égaux, les différences provenant soit de la façon dont l'expérience est conduite, soit de variations individuelles tenant au lapin ou à l'œil lui-même. Pour remédier à cet inconvénient, les chiffres donnés par l'auteur sont les moyennes obtenues à la suite de 8 expériences. Cette méthode permet une appréciation des divers anesthésiques surtout au point de vue du seuil de leur action et du temps pendant lequel ils se montrent actifs

§ 2. ÉTUDE DE LA VARIATION DU POUVOIR ANESTHÉSIQUE DES SOLUTIONS DE COCAÏNE SOUS L'INFLUENCE DE L'ALCALINISATION ET DE LA CONSERVATION.

Une série de travaux publiés en 1923, 1924, 1925, réunis dans un seul ouvrage par la suite (Thèse doc. ès Sciences) (39) portent d'abord sur l'influence de l'alcalinisation sur le pouvoir anesthésique des solutions de chlorhydrate de cocaïne.

Après avoir confirmé les travaux de O. Gros (15), de Sollmann (98), de Protz (37), de Abelin (1) en montrant l'in-

fluence favorable de l'alcalinisation des solutions sur le pouvoir anesthésique, grâce à sa méthode, J. Régner mesure le renforcement ainsi obtenu. Cette mesure lui permet d'abord de confirmer que la base cocaïne libérée de ses combinaisons salines par l'addition de soude est nettement plus active que le chlorhydrate de cocaïne (point de vue de O. Gros). Cependant, le pouvoir anesthésique plus élevé de l'alcaloïde libre ne suffit pas à expliquer les effets observés à la suite de l'alcalinisation et, finalement, l'auteur montre que, en alcalinisant les solutions de cocaïne base, on obtient une augmentation de la force anesthésique de la solution. Cette notion est inexplicable par la théorie de O. Gros. L'hypothèse envisagée en conclusion de ces travaux est que l'alcalinisation augmente l'action anesthésique non seulement par libération de la base, mais encore, dans une proportion bien plus forte, par action de l'alcali sur la cellule réceptrice, favorisant une meilleure fixation du sel dans sa totalité.

Au cours de ces expériences, J. Régner avait remarqué que le temps de contact entre la cocaïne et l'eau avait une grande influence sur la quantité d'alcaloïde dissous et sur les propriétés de la solution. Avec un temps de contact prolongé il se produisait une solubilisation plus grande de la base et pourtant les solutions ainsi obtenues présentaient des propriétés moins nettes et un pouvoir anesthésique plus faible. L'hypothèse qui fut émise était qu'il se fait une altération rapide de la cocaïne avec formation d'un composé plus soluble, de réaction moins alcaline, de tension superficielle plus grande et de pouvoir anesthésique plus faible ou nul (40). L'auteur fut ainsi amené à étudier la question de l'altération du chlorhydrate de cocaïne par la conservation, puis par la chaleur, en collaboration avec R. David et A. Liot (28, 40, 45, 46, 47, 48, 86).

Les conclusions de ce travail sont :

— Les solutions aqueuses de cocaïne libre s'altèrent rapidement à l'obscurité et à la température ordinaire avec for-

mation d'alcool méthylique et de benzoylecgonine gauche.

— Le pouvoir anesthésique des solutions de chlorhydrate de cocaïne, réparties en ampoules de verre sensiblement neutre, diminue légèrement du fait de la stérilisation et bien plus fortement du fait d'une conservation très prolongée. La baisse du pouvoir anesthésique est en relation directe avec l'augmentation de la concentration en ions H. Il y aurait tendance vers un état d'équilibre. Lorsque la solution de chlorhydrate de cocaïne a pris une acidification suffisamment forte ($pH = 3$) il se produit souvent des échecs dans l'anesthésie locale.

— Enfin, les solutions de chlorhydrate de cocaïne préparées de telle sorte qu'après chauffage la concentration en ions H s'établisse à $pH = 4$, conservent la presque totalité de leur pouvoir anesthésique.

§ 3. INFLUENCE DES SELS TAMPONS STABILISATEURS SUR LE POUVOIR ANESTHÉSIQUE DES SOLUTIONS DE COCAÏNE.

A la suite de ces constatations, des solutions de chlorhydrate de cocaïne furent préparées, maintenues à un $pH = 4$ grâce à la présence de divers sels tampons. L'examen de ces solutions amena la découverte de faits remarquables (45).

Les solutions tamponnées avec le phosphate disodique présentent, après chauffage, une baisse de pouvoir anesthésique, alors que les solutions préparées avec l'acide acétique et l'acétate de sodium résistent bien à l'action de la chaleur, présentant même un renforcement du pouvoir anesthésique. Pourtant, dans l'un et l'autre cas, la stérilisation n'a pas fait varier de façon sensiblement différente le pH initial.

Ce fait fit supposer que la concentration en ions H n'a pas seule de l'importance et qu'il faut tenir compte en plus des anions des substances ajoutées. En d'autres termes, l'acide du sel tampon joue un rôle important dans la conservation du pouvoir anesthésique (46).

J. Régnier entreprit alors de vérifier cette nouvelle constatation. C'est le but du travail qu'il publia par la suite en collaboration avec R. David (49, 50, 51). Dans ce but, tout une série de solutions de sels de cocaïne furent préparées. Ces solutions contenaient pour 100 cc. la même quantité de base cocaïne que 1 gramme de chlorhydrate de cocaïne, soit 0 gr. 892 et étaient faites simplement en ajoutant à la base introduite dans l'eau distillée la quantité théorique d'acide. Pour éviter toute influence du pH , après dissolution totale, la réaction de toutes les solutions était amenée au $pH = 4$ par addition de ce même acide. Le pH 4 était choisi comme étant le meilleur au point de vue de la conservation.

Ces solutions furent ensuite examinées sur la cornée du lapin suivant la méthode habituelle. De grandes variations d'action furent enregistrées ; elles furent rassemblées dans le tableau ci-après, en attribuant au pouvoir anesthésique du chlorhydrate de cocaïne la valeur 1.

Solutions de sels de cocaïne contenant la même quantité de base pour 100 cc. (0,892) amenées au $pH = 4$	Pouvoir anesthésique sur la cornée du lapin
—	—
Citrate	0,2
Lactate	0,4
Tartrate	0,6
Sulfate	0,8
Phosphate	1
Chlorhydrate	1
Iodhydrate	1,2
Sulfocyanate	1,5
Formiate	2,5
Acétate	2,9
Salicylate	4
Benzoate	6
Phénylacétate	12

Ce tableau fait ressortir les faits suivants :

1° L'acide salifiant la cocaïne joue un rôle très important dans le pouvoir anesthésique des sels de cette base ; 2° les

différences d'activité sont indépendantes du pH ; 3^o la force de l'acide n'est pas seule en cause comme le voudrait la théorie des auteurs précédents (Oscar Gros surtout) et les activités des divers sels ne s'ordonnent pas suivant leur degré d'hydrolyse. Certains acides présentent une action tout à fait défavorable à l'utilisation de la cocaïne (acide citrique en particulier) à tel point que le citrate de cocaïne ne donne qu'une anesthésie à peine appréciable, sa solution étant presque en totalité, non absorbée. D'autres, au contraire, présentent une action favorisante nette (acide phénylacétique). Le phénylacétate donne une anesthésie 60 fois supérieure à celle obtenue avec le Citrate et sa solution est absorbée avec grande rapidité par la cornée.

Les lipoides ne sont pas seuls en cause comme le voudrait la théorie de Meyer et d'Overton. En effet, ces sels s'ordonnent, tout au moins pour les huit premiers selon une série analogue à celle qui a été trouvée par Hofmeister avec les sels de sodium sur le gonflement d'une gélatine ou bien sur la floculation d'une albumine, mais en ordre inverse.

En résumé, cette expérience montre bien que, si l'on ne sépare pas pénétration et action, le sel d'alcaloïde agit dans son entier. J. Régnier conclut en recommandant de présenter l'alcaloïde à la cellule sous la forme saline qui lui convient le mieux.

III) Étude du pouvoir anesthésique des différents sels de novocaïne par la mesure de leur action sur la cornée du lapin (81, 82, 83).

L'expérimentation est identique à celle effectuée avec les sels de cocaïne.

Les solutions à étudier sont préparées en faisant dissoudre à température aussi basse que possible 0 gr. 866 de base dans 100 cc. d'eau distillée. La base est transformée en sel

par addition de la quantité théorique de l'acide à étudier et le réglage final du pH à 5,6 obtenu par addition de ce même acide. De cette façon, on réalise une concentration en base analogue à celle d'une solution contenant 1 % de chlorhydrate de paraaminobenzoyldiéthylaminoéthanol (Novocaïne ordinaire) et ayant le même pH . Toutefois, les solutions préparées avec les acides très peu solubles dans l'eau (cinnamique, phénylbutylacétique, phénylcinchoninique) étaient à pH 6 ; les solutions préparées avec les acides gras (oléique, undécolique) étaient à pH 7 ou très légèrement supérieur. Les solutions préparées avec les acides hippuriques et bromoisovalérianique étaient à pH légèrement inférieur à 5,4.

Le pouvoir anesthésique a été déterminé par la méthode analogue à celle qui avait été utilisée pour la cocaïne, méthode de J. Régnier sur la cornée du lapin.

Les résultats sont rassemblés dans le tableau ci-après, (p. 18), le pouvoir anesthésique pris comme unité étant celui d'une solution de chlorhydrate de cocaïne à 1 % de pH 4.

L'examen de ce tableau conduit aux constatations suivantes :

A) Si l'on considère d'abord l'activité des sels avant chauffage à 101° pendant 15' on constate que, comme pour la cocaïne, une même quantité de base présente, à même pH , une activité toute différente suivant l'acide qui la salifie.

Tandis que certains acides : acide orthophtalique, acide nicotinique, acide hippurique, annulent complètement l'action de la base anesthésique, d'autres, au contraire, dans les mêmes conditions d'essais, exaltent l'action du paraaminobenzoyldiéthylaminoéthanol, lui conférant un pouvoir égal ou même supérieur à celui du chlorhydrate de cocaïne. Tels sont les acides phénylbutylacétique, phénylbutyrique et undécylique. Le rapprochement entre les valeurs trouvées pour ces trois derniers acides : 3,5-3,9-4,4 et celle du Chlor-

Solutions aqueuses de divers sels de paraaminobenzylidéthylaminoéthanol :
contenant pour 100 cm³, la même quantité de base (0 gr. 866)
que 1 gr. de chlorhydrate, et préparées avec les acides suivants

A. ACIDES CYCLIQUES.

I. *Acides benzoyques et homologues :*

Acide benzoïque $C^6H^5 - CO^2H$
Phénylacétique $C^6H^5 - CH^2 - CO^2H$
Phénylpropionique β $C^6H^5 - CH^2 - CH^2 - CO^2H$
 CH^3
Phénylpropionique α (hydratropique) $C^6H^5 - CH - CO^2H$
Phényl-*n*-butyrique $C^6H^5 - CH^2 - CH^2 - CH^2 - CO^2H$
Phénylbutylacétique $C^6H^5 - CH - CH - CO^2H$

II. Acide cinnamique $C^6H^5 - CH = CH - CO^2H$
Acide phénylpropionique $C^6H^5 - C \equiv C - CO^2H$
III. Acide salicylique $C^6H^4 \begin{smallmatrix} CO^2H \ 1 \\ OH \ 2 \end{smallmatrix}$

IV. Acide paraaminobenzoïque $C^6H^4 \begin{smallmatrix} CO^2H \ 1 \\ NH^2 \ 4 \end{smallmatrix}$
 CH^2COOH

Acide paraaminophénylacétique $C^6H^4 \begin{smallmatrix} CH^2COOH \\ NH^2 \end{smallmatrix}$

V. Acide orthophtalique $C^6H^4 \begin{smallmatrix} CO^2H \ 1 \\ CO^2H \ 2 \end{smallmatrix}$

	pH		Valeurs anesthésiques Le pouvoir anesthésique de la solution de chlorhydrate de cocaïne à 1 % est pris comme unité	
	Solution fraîche	Solution stérilisée (15' à 110°)	Solution fraîche	Solution stérilisée
5,4 5,4 5,4	5,4 5,4 5,4	5,4 5,4 5,4	0,9 1 1,3	0,9 0,8 1,3
5,4 5,6 6,5	5,4 5,6 6,5	5,4 5,4 6,2	1,2 3,5 4,4	0,7 1,45 2,1
6,1 5,2	6,1 5,2	5,6 5,8	1,3 < 0,2	1,4 0,2
5,2	5,2	5,2	0,7	0,7
5,4	5,4	5,4	0,2	0,2
5,4	5,4	5,2	0,4	0
5,4	5,4	5,1	0,6	K 0,2

[illegible]

hydrate, 0,14 amène à penser que la substitution à l'acide chlorhydrique des trois autres acides augmente respectivement jusqu'à 26, 27 et 31 fois l'activité anesthésique du paraaminobenzoyldiéthylaminoéthanol.

L'ordre dans lequel s'ordonnent les différents sels conduit, d'autre part, aux conclusions suivantes :

— L'activité anesthésique croît avec le nombre des atomes de carbone des acides utilisés. Ce fait est particulièrement net dans la série des sels formés avec les acides de la série benzoïque.

— Il y a une influence nuisible des groupements polaires supplémentaires tels que : — COOH, — NH², — OH (alcoolique ou phénolique) et du fait de la présence d'une liaison acétylénique placée au voisinage de la fonction acide. Ces influences nuisibles s'atténuent lorsque les fonctions supplémentaires s'éloignent de la fonction acide primordiale.

B) La comparaison de l'activité des différents sels avant et après un chauffage équivalant à une stérilisation est également très intéressante. L'examen du tableau fait ressortir pour beaucoup de sels une perte sensible de leur activité. Cette perte est très nette pour les 3 sels cités précédemment en exemple : phénylbutyrate, phénylbutylacétate et undécolate. Pour ce dernier, en particulier, la perte est énorme, l'activité anesthésique tombant de 3,9 à 0,4 après stérilisation.

Poursuivant son étude des différents sels de façon plus complète, J. Régnier a été obligé de faire un choix basé sur un ensemble de facteurs très importants au point de vue des facilités d'utilisation thérapeutique pratique. Tenant compte non seulement de l'activité anesthésique et de la conservation de cette activité sous l'influence de la chaleur et du vieillissement, mais aussi de la toxicité, du pouvoir irritant sur les tissus, de la bonne solubilité des sels dans l'eau, J. Régnier a entrepris des études pharmacologiques

plus précises concernant deux sels : le phénylpropionate, comme type de sel ayant une bonne activité, et le citrate, comme type de sel ayant une activité réduite. D'autre part, deux sels ont été essayés cliniquement : phénylpropionate et isobutyrate. Nous reprenons, dans un autre chapitre les observations cliniques concernant ces deux sels.

IV) Action comparée de quelques sels de novocaïne et de cocaïne (phénylpropionate, chlorhydrate, citrate) sur divers tests animaux et végétaux.

Les essais de ces trois sels considérés comme types ont été effectués successivement sur différents organismes ou organes animaux et végétaux :

1) sur le nerf sciatique de *Rana esculenta* : fibres motrices et fibres sensibles ;

2) sur le poisson *Gasterosteus aculeatus* (épinoche) ;

3) sur des éléments cellulaires végétaux : filaments d'*Ascoïdea rubescens*, cellules d'*Elodea Canadensis*.

§ 1. ACTION COMPARÉE DU PHÉNYLPROPIONATE, DU CHLORHYDRATE, DU CITRATE DE NOVOCAÏNE SUR LE SCIATIQUE DE *RANA ESCULENTA*.

Conditions expérimentales. — Dans sa thèse de Doctorat en Médecine (41), J. Régnier avait proposé d'évaluer l'activité relative des solutions anesthésiques locales, en comparant les pourcentages de la baisse de la chronaxie des troncs nerveux, moteurs ou sensitifs produite sous l'influence de ces solutions. Cependant, la stabilisation des paramètres ne s'obtenait aisément que par séjour de la préparation pendant une heure environ dans le liquide de Ringer. Afin d'éviter toute cause d'erreur provenant de la présence d'anions étrangers, J. Régnier et A. Quevauviller ont d'abord cherché

à obtenir la stabilisation du nerf dans un milieu privé d'électrolytes (61). Ce travail a amené les auteurs à opérer sur tissu stabilisé en milieu glucosé isotonique, après stabilisation préalable dans le liquide de Ringer. Dans ces conditions, il y a augmentation de l'excitabilité et la variation tend vers une limite suffisamment stable pour que des essais pharmacodynamiques puissent être effectués.

L'influence exercée par les trois sels étudiés a été examinée en tenant compte non seulement des pourcentages de baisse de la chronaxie, mais encore des variations de l'excitabilité (60, 62, 63, 66). Celle-ci est exprimée par l'inverse de l'énergie nécessaire pour déclencher l'excitation, conception de H. Lassalle admise par L. Lapique. Dans le cas du nerf moteur, la formule d'excitabilité proposée par J. Régnier et A. Quevauviller est la suivante :

$$\frac{1}{R(2I)^{2\tau}}$$

formule dans laquelle I = rhéobase exprimée en microampères, R = résistance exprimée en milliers d'ohms.

Les sels sont dissous dans la solution de glucose à 44,7 ‰ à $pH = 6$. Les essais sont faits simultanément sur les deux sciaticques d'un même animal, l'un étant soumis à l'action du chlorhydrate et l'autre à l'action du deuxième sel.

Les mesures sont faites toutes les dix minutes et la baisse d'excitabilité est calculée à la 40^e minute après le début de l'essai, moment correspondant généralement au maximum de baisse de la chronaxie.

Les résultats de ces expériences sont rassemblés dans les tableaux ci-après :

Essais sur fibres motrices

Concentration moléculaire des solutions étudiées	Pourcentage en base pour chaque concentration	Baisse de l'excitabilité à la 40 ^e minute	
		Chlorhydrate	Phénylpropionate
M/900	0,026	16 %	43 %
M/400	0,060	28 %	62 %
M/200	0,118	45 %	80 %
M/50	0,47	70 %	00 %
M/10	2,36	90 %	inexcitabilité
M/1000	0,023	Chlorhydrate 45,5 %	Citrate 0,7 %
M/500	0,047	47,8 %	2,7 %
M/100	0,236	74,9 %	41,5 %

On voit que, dans ces conditions, à quantités égales de base et à pH identique :

le phénylpropionate est 5 à 7 fois plus actif que le chlorhydrate ; le citrate est 8 à 10 fois moins actif que le chlorhydrate.

Des essais non publiés poursuivis sur le nerf sensitif ont donné des résultats comparables à ceux fournis par le nerf moteur.

§ 2. ACTION COMPARÉE DU PHÉNYLPROPIONATE, DU CHLORHYDRATE ET DU CITRATE DE NOVOCAÏNE SUR GASTEROSTEUS ACULEATUS (ÉPINOCHÉ) (80).

L'action anesthésique est constatée par la suppression du réflexe produit par pincement des nageoires caudales et dorsale.

Les essais sont faits dans des conditions déterminées lors d'expériences antérieures (78, 79). Rappelons brièvement ces conditions : accoutumance préalable des poissons pendant 24 heures à 20°, maintien de cette température pendant toute la durée de l'immersion, utilisation de dix animaux

pour l'étude de chaque concentration de chaque sel, essais simultanés avec deux groupes d'animaux provenant du même lot, d'une part, avec le chlorhydrate, d'autre part, avec l'un des deux autres sels, dissolution des sels anesthésiques soit dans l'eau de conduite et réglage au pH uniforme de 7,6, soit dans l'eau distillée et réglage au pH uniforme 6,5.

Le tableau suivant résume les résultats obtenus : le temps nécessaire pour obtenir la suppression du réflexe est exprimé en minutes et fractions de minutes, en fonction des concentrations moléculaires. Il est évident que la substance la plus active est celle qui agit le plus rapidement :

I) Eau potable à $pH = 7,8$

Concentration moléculaire des solutions étudiées	Poids % en base pour chaque concentration	Temps nécessaire pour obtenir la suppression du réflexe (minutes et fractions de minutes)	
		Phénylpropionate	Chlorhydrate
M/315	0,86 ‰	2,5	2,9
M/630	0,43 ‰	5,1	8,8
M/900	0,30 ‰	11,4	19,8
M/1260	0,21 ‰	18,5	32,1
M/2100	0,13 ‰	32,1	41,1
M/315	0,86 ‰	Citrate 5,9	Chlorhydrate 5
M/630	0,43 ‰	11,6	8
M/900	0,30 ‰	15,7	11,8
M/1260	0,21 ‰	35,7	26,2

Les résultats de ces expériences amènent les auteurs à conclure :

I) Dans l'eau potable ($pH = 7,8$) : le phénylpropionate est 1,2 à 1,7 fois plus actif que le chlorhydrate ; le chlorhydrate est 1,1 à 1,4 fois plus actif que le citrate.

II) Dans l'eau distillée ($pH = 6,5$) le phénylpropionate est

II) Eau distillée à pH = 6,5

Concentration moléculaire des solutions étudiées	Poids % en base pour chaque concentration	Temps nécessaire pour obtenir la suppression du réflexe (minutes et fractions de minutes)	
		Phénylpropionate	Chlorhydrate
M/157	1,73 ‰	8	14,9
M/315	0,86 ‰	12,4	21,5
M/420	0,64 ‰	29,2	61,5
		Citrate	Chlorhydrate
M/78	3,46 ‰	17,9	12,1
M/157	1,73 ‰	31,4	16,8
M/315	0,86 ‰	97	42,7

1,7 à 2,1 fois plus actif que le chlorhydrate ; le chlorhydrate est 1,4 à 2,2 fois plus actif que le citrate.

§ 3. ACTION COMPARÉE DU PHÉNYLPROPIONATE, DU CHLORHYDRATE ET DU CITRATE DE NOVOCÂINE SUR ASCOIDEA RUBESCENS (69, 71).

La technique de cette méthode a été mise au point par J. Régner, P. Gavaudan, A. Quevauviller (94). Les auteurs ont étudié l'influence du pH, de la température sur les filaments mycéliens d'*Ascoïdea rubescens*. L'appréciation de l'activité de l'alcaloïde est faite en déterminant la dose la plus faible de sel capable de modifier l'équilibre cytoplasma-vacuome à l'intérieur des filaments mycéliens.

La détermination de la concentration liminaire pour chaque sel du paraaminobenzoyldiéthylaminoéthanol est faite dans des conditions identiques : les filaments mycéliens sont perfusés à de nombreuses reprises à la température de 16 à 18° par les solutions de sel à examiner, solutions dans l'eau de conduite, ajustées au même pH.

Les résultats obtenus sont classés dans les tableaux ci-après dans lesquels les concentrations indiquées représentent les concentrations liminaires nécessaires pour produire l'apparition de vacuoles.

Sels employés	Concentrations liminaires	
	moléculaires (en base)	en base %
1° à pH 5,6-5,8 (pH ajustés par addition des acides correspondant aux sels)		
Citrate.....	M/60	0,393
Chlorhydrate.....	M/100	0,236
Phénylpropionate.....	M/150	0,157
2° à pH 7,4 (pH ajusté pour le citrate par addition de soude)		
Citrate.....	M/500	0,047
Chlorhydrate.....	M/700	0,034
Phénylpropionate.....	M/800	0,030

Conclusions :

Dans l'eau potable à pH = 7,4 : le phénylpropionate est légèrement plus actif que le chlorhydrate ; le chlorhydrate est 1,4 fois plus actif que le citrate.

Dans l'eau potable à pH = 5,6 : le phénylpropionate est 1,4 fois plus actif que le chlorhydrate ; le chlorhydrate est 1,7 fois plus actif que le citrate.

§ 4. ACTION COMPARÉE DU PHÉNYLPROPIONATE, DU CHLORHYDRATE ET DU CITRATE DE COCAÏNE SUR LES CELLULES DES FEUILLES D'ELODEA CANADENSIS.

L'étude de cette action a fait l'objet de deux notes (73, 74) et a été reprise dans une thèse soutenue par M^{lle} Bazin à la Faculté de Pharmacie de Paris (4).

La cellule de la feuille d'Elodea, tant par sa structure que par sa facilité d'observation, est souvent prise comme sujet de choix pour les études de physiologie et de cytologie végétales. C'est une cellule de grande taille, ayant des vacuoles très développées, et à noyau assez volumineux ; on y voit, en outre, de très beaux courants cytoplasmiques entraînant avec eux dans un mouvement de rotation, les chondriosomes, les granulations lipidiques et les chloroplastes. Ces derniers sont particulièrement visibles et permettent une appréciation commode de la rapidité des courants. Dans une feuille perfusée avec de l'eau de conduite, la cellule vit normalement plus de 24 heures, temps largement suffisant pour exécuter les essais.

Sous l'influence des toxiques en général et d'un sel de cocaïne en particulier, les phénomènes observés sont de deux sortes :

1^o Apparition très régulière dans les vacuoles d'un grand nombre de grains réfringents animés de mouvements browniens.

2^o Modifications des courants cytoplasmiques : les concentrations fortes ralentissent puis arrêtent les mouvements de coulée cytoplasmiques. Les concentrations moyennes produisent un fort ralentissement de ces courants, puis, spontanément, une reprise de la rapidité primitive : action potentielle (*). Parfois, un arrêt total de ces courants précède le retour spontané à la vitesse normale. Les concentrations trop faibles sont inactives.

Les divers sels de cocaïne ont des effets semblables. En se plaçant dans des conditions analogues de pH et de température, il est donc possible d'utiliser cette action pour comparer les activités respectives de ces sels. Le terme de com-

(1) On donne ce nom à toute action pharmacodynamique d'un poison qui, au lieu de persister lorsque le contact avec le poison est maintenu, tend peu à peu à s'atténuer, puis à disparaître malgré la présence constante de ce poison à la même concentration.

paraison est la concentration nécessaire pour obtenir un arrêt soit temporaire, soit définitif des mouvements protoplasmiques.

Le travail a été effectué avec des solutions équivalentes en base, de chlorhydrate, de phénylbutyrate, de phénylpropionate, de citrate et de gluconate de cocaïne. Ces solutions sont préparées à l'aide d'eau potable et sont toutes ajustées à un pH 7,6.

Sel de Cocaïne	M/13,6	M/34	M/85	M/170	M/255
Gluconate	Arrêt définitif 100 %	Action potentielle 100 %	Action potentielle 40 %	Action potentielle 40 %	
Citrate	Arrêt définitif 100 %	Arrêt définitif 100 %	Action potentielle 40 %	Action potentielle 100 %	
Chlorhydrate	Arrêt définitif 100 %	Arrêt définitif 100 %	Arrêt définitif 100 %	Action potentielle 60 %	Action potentielle 100 %
Phénylprop.....	Arrêt définitif 100 %	Arrêt définitif 100 %	Arrêt définitif 100 %	Arrêt définitif 100 %	Action potentielle 80 %
Phénylbutyrate ..	Arrêt définitif 100 %	Arrêt définitif 100 %	Arrêt définitif 100 %	Arrêt définitif 100 %	

Sel de Cocaïne	M/340	M/510	M/850	M/1700
Gluconate	Action potentielle 40 %		Action nulle	Action nulle
Citrate	Action potentielle 40 %		Action potentielle 60 %	Action nulle
Chlorhydrate	Action potentielle 40 %			Action nulle
Phénylprop.....	Action potentielle 80 %	Action potentielle 100 %	Action potentielle 40 %	Action nulle
Phénylbutyrate ..	Action potentielle 80 %		Action potentielle 100 %	Action potentielle 20 %

Les résultats obtenus sont consignées dans le tableau précédent, dans lequel les concentrations moléculaires des solutions sont exprimées en base cocaïne.

Le tableau montre une différence d'activité nette des sels envisagés.

Si l'on dégage les actions des trois sels qui nous intéressent plus particulièrement, citrate, phénylpropionate et chlorhydrate, on obtient les tableaux suivants :

I) *Concentrations liminaires produisant l'arrêt non définitif des mouvements protoplasmiques (action potentielle) :*

	Concentrations moléculaires en base	Concentrations en base %
Citrate.....	M/170	0,178
Chlorhydrate.....	M/280	0,118
Phénylpropionate.....	M/510	0,06

II) *Concentrations liminaires nécessaires pour obtenir l'arrêt définitif des mouvements protoplasmiques :*

	Concentrations moléculaires en base	Concentrations moléculaires %
Citrate.....	M/34	0,90
Chlorhydrate	M/85	0,35
Phénylpropionate.....	M/170	0,178

Ces résultats confirment ceux qui ont été obtenus au cours des expériences précédentes faites avec la base de la novocaïne.

On voit que :

1^o En ce qui concerne l'arrêt transitoire des mouvements protoplasmiques : le phénylpropionate de cocaïne est 2 fois plus actif que le chlorhydrate ; ce dernier est 1,6 fois plus actif que le citrate.

2^o En ce qui concerne l'arrêt définitif des mouvements protoplasmiques : le phénylpropionate de cocaïne est 2 fois plus actif que le chlorhydrate ; celui-ci est 2,5 fois plus actif que le citrate.

§ 5. RÉCAPITULATION DES DIVERS RÉSULTATS.

Si nous comparons les différences d'action observées par l'usage des divers tests, nous pouvons établir les rapports d'activité du phénylpropionate, du chlorhydrate et du citrate des bases « Novocaïne » et « Cocaïne », l'activité du chlorhydrate étant prise comme unité.

	<i>Phényl- propionate</i>	<i>Chlorhy- drate</i>	<i>Citrate</i>
I. — Sels de paraaminobenzoyl- diéthylaminoéthanol			
Cornée du lapin.....	9	1	0,5
Nerf de Rana esculenta. Nerf moteur	5 à 7	1	0,1
Epinoches :			
Eau potable pH 7,8	1,2 à 1,7	1	0,9 à 0,7
Eau dist. pH 6,5	1,7 à 2,1	1	0,7 à 0,5
Filaments d'Ascoïdea Rubescens :			
Eau potable pH 7,4	1,1	1	0,7
Eau potable pH 5,6	1,4	1	0,6
II. — Sels de Cocaïne			
Cornée du lapin.....		1	0,2
Feuilles Elodea Canadensis :			
Action sur les mouve- ments protoplasmiques	Arrêt non définitif.. — définitif	1 1	0,6 0,4

On voit que les différences observées sont nettement plus marquées pour la cornée du lapin et le nerf moteur de *Rana Esculenta* que pour les autres tests employés. Dans ces deux cas, l'action est plus typiquement une action d'anesthésie locale.

On peut conclure qu'il existe, d'une part, des sels comme le phénylpropionate qui favorisent l'action de la cocaïne et du paraaminobenzoyldiéthylaminoéthanol, d'autre part, des sels comme le citrate qui diminuent cette action.

V) Vérification de l'absence de propriétés anesthésiques locales pour l'un des acides étudiés ci-dessus : l'acide phényl-propionique et son sel de sodium.

Une objection mettant en cause la valeur des résultats précédemment exposés pouvait être faite : l'acide phénylpropionique n'aurait-il pas par lui-même des propriétés anesthésiques locales venant renforcer celles de la base ? Les auteurs ont répondu à cette objection en procédant sur chacun des tests étudiés à des essais de contrôle, soit avec l'acide phénylpropionique lui-même, soit avec le phénylpropionate de sodium. Exposons les résultats obtenus :

a) Sur la cornée du lapin : Aucune action anesthésique n'est constatée à la suite de l'application de solutions d'acide phénylpropionique à 0,10 % ou de phénylpropionate de sodium à 1 %. Ces solutions contiennent plus d'acide phénylpropionique que les solutions de phénylpropionate d'alcaloïdes précédemment étudiées.

b) Sur le nerf de *Rana esculenta* : Les conditions d'action sont un peu exceptionnelles par suite du fait que les expériences sont réalisées en milieu privé d'électrolytes. Dans ces conditions, l'acide phénylpropionique et le phénylpropionate de sodium ont une action nette sur l'excitabilité quand on les introduit à des concentrations importantes :

M/25, M/100. Mais, d'une part, dans les mêmes conditions, l'acide chlorhydrique et le chlorure de sodium sont généralement actifs et, d'autre part, à une concentration de M/500, le phénylpropionate de sodium ne montre plus aucune action. A cette concentration et même à des dilutions plus grandes : M/900 et M/1000, le phénylpropionate de paraaminobenzoyldiéthylaminoéthanol montre encore une nette supériorité d'action sur le chlorhydrate de la même base.

c) Enfin, pour les trois autres tests : Épinoches, filaments d'*Ascoïdea rubescens*, cellules d'*Elodea canadensis*, les solutions, même concentrées, de phénylpropionate de sodium, ne produisent aucune action.

VI) Étude de la toxicité des divers sels de novocaïne

Le pouvoir anesthésique des divers sels de paraaminobenzoyldiéthylaminoéthanol présentant, ainsi que nous venons de l'exposer, des valeurs tout à fait différentes, il est naturel de se demander si ces différences d'activité ne sont pas accompagnées de variations correspondantes de la toxicité. Aux doses fortes cette augmentation de toxicité contrebalancerait, en quelque sorte, les avantages que l'on pourrait espérer retirer de la plus grande activité de certains sels.

J. Régnier s'est également attaqué à ce problème qui a fait l'objet de différents travaux (84, 85). Cette étude a été reprise et complétée par Szollosi dans sa thèse de Doctorat en Médecine (100).

L'étude de la toxicité des divers sels de novocaïne a été faite suivant les techniques les plus couramment utilisées. Il nous est impossible ici d'entrer dans le détail de ces méthodes et nous nous bornerons à publier les résultats obtenus.

Toxicité des sels de Novocaïne par voie sous-cutanée

Doses minima mortelles par kg

Méthode de détermination de la dose léthale moyenne	Phénylpropion. de Novocaïne	Isobutyrate de Novocaïne	Chlorhydrate de Novocaïne	Phénylbutylacétate de Novocaïne	Chlorhydrate de cocaïne
Moyenne arithmétique d'après Sollmann ...	0,90	0,90	0,80	0,47	0,15
d'après la courbe approchée	0,93	0,81	0,88	0,50	0,17
Dragstet et Lany	0,75	0,70	0,80	0,55	0,17
Behrens	0,39	0,90	0,87	0,53	0,19

Toxicité des sels de Novocaïne par voie intra-veineuse

Doses minima mortelles par kg

Méthode de détermination de la dose léthale moyenne	Phénylpropion. de Novocaïne	Isobutyrate de Novocaïne	Chlorhydrate de Novocaïne	Phénylbutylacétate de Novocaïne
Moyenne arithmétique d'après Sollmann.	0,06	0,055	0,05	0,06
d'après la courbe approchée	0,062	0,044	0,05	0,047
Dragstet et Lany	0,05	0,05	0,05	0,05
Behrens	0,047	0,053	0,05	0,053

L'examen de ces tableaux donne lieu aux constatations suivantes :

1^o *Voie sous-cutanée.* — L'isobutyrate et le phénylpropionate de paraaminobenzoyldiéthylaminoéthanol présentent une toxicité analogue à celle du chlorhydrate de la

même base (Novocaïne). Pour ces trois substances, la dose minimum mortelle oscille entre 0,70 à 1 gramme par kilo ; elle est cinq à six fois plus élevée que celle du chlorhydrate de cocaïne (0,15 à 0,10 par kg.). Par contre, le phénylbutyl-acétate s'est montré légèrement plus toxique que la novocaïne ou que les deux autres sels de la même base étudiés ci-dessus.

2° *Voie intraveineuse.* — Les différences constatées entre le phénylbutylacétate de novocaïne et les autres sels de cette base dans leur toxicité par la voie sous-cutanée ne s'observent plus par la voie intraveineuse. La dose minimum mortelle pour ces différents sels oscille entre 0,044 et 0,062 par kilo. Les accroissements d'activité constatés pour les sels tels que le phénylpropionate ne sont donc pas accompagnés par des augmentations comparables de leur toxicité.

CHAPITRE II

ÉTUDES PHARMACODYNAMIQUES DE DIVERS SELS DE MORPHINE

L'exposé que nous venons de faire des travaux relatifs à l'influence de la nature de l'acide salifiant une base alcaloïdique sur l'action de cette base, montre des résultats concluants en ce qui concerne les alcaloïdes locaux. Il était intéressant de se rendre compte si cette propriété n'est pas exclusive à ce genre de médicaments. Concurrément au travail effectué sur la cocaïne et sur la base de la novocaïne, J. Régnier entreprit une vérification du même fait sur la morphine. Une autre raison donnée par l'auteur lui-même montre l'intérêt de cette recherche (54).

Dans tous les travaux exécutés à l'aide des anesthésiques locaux, les solutions alcaloïdiques sont portées au contact même, ou le plus près possible, des éléments nerveux ou des cellules intéressés et ont très peu à subir l'action des humeurs de l'organisme. On pouvait craindre que ces humeurs soient capables d'exercer, sur les sels organiques d'alcaloïdes, une hydrolyse avec mise en liberté de la base produisant l'uniformisation de l'action. Le but était donc de chercher si, injectés dans l'organisme, loin des éléments cellulaires intéressés, les divers sels d'alcaloïdes conservent ou non leur individualité.

La morphine possède l'avantage de pouvoir, d'une part,

exercer une action dépressive locale par application directe sur un élément nerveux, d'autre part, exercer une action analgésique générale par introduction par voie sous-cutanée ou intraveineuse.

Les travaux exécutés avec les divers sels de cette base sont donc de deux sortes :

I) Étude de l'action dépressive locale par application directe sur le nerf de *Rana Esculenta* ;

II) Étude de l'action analgésique générale, en recourant à divers tests qui seront décrits plus longuement dans la suite de l'exposé.

I) Action dépressive locale sur les fibres motrices du Sciatique de *Rana esculenta*. Étude comparée du phénylpropionate, du chlorhydrate et du citrate de morphine (42, 64, 65).

La technique suivie est la même que celle que nous avons exposée dans l'étude de l'action des sels d'anesthésiques locaux. L'action est examinée en milieu privé d'électrolytes, eau glucosée à 44,7 ‰, isotonique au sang de grenouille.

J. Régnier et A. Quevauviller ont constaté d'abord une différence d'action qualitative entre les deux sels : phénylpropionate et chlorhydrate.

a) En solution dans l'eau glucosée, le chlorhydrate de morphine agit différemment suivant les concentrations.

Aux doses faibles (inférieures à M/200 pour les grenouilles d'été), on observe dès les premières minutes d'action, une baisse du voltage rhéobasique, une baisse de l'intensité rhéobasique, une augmentation de la chronaxie et une baisse de résistance (très élevée au départ, en raison de l'absence d'électrolytes).

Aux doses plus fortes, on observe, dans les mêmes conditions une baisse du voltage rhéobasique, une montée de l'intensité rhéobasique, une montée de la chronaxie et une très grande diminution de la résistance.

La formule d'excitabilité $\frac{1}{R(2I)^2}$ augmente donc pour les doses faibles et diminue pour les doses supérieures à M/200.

D'autre part, en comparant l'action des doses fortes dans le liquide de Ringer et dans l'eau glucosée, on constate que, dans les deux cas, il se produit une baisse comparable de l'excitabilité, relativement faible, mais due à des processus différents. En effet, le chlorhydrate de morphine en solution dans le liquide de Ringer à une concentration M/40 produit, dans une première phase, une légère baisse de la chronaxie et une légère hausse de la rhéobase.

b) En solution dans l'eau glucosée, dans les mêmes conditions d'expérience, le phénylpropionate de morphine, ne montre pas de différence d'action selon les doses. On constate une montée de la rhéobase-volt, une montée de la rhéobase-intensité, une baisse légère de la chronaxie et une baisse de résistance bien moins importante qu'avec le chlorhydrate aux doses équivalentes.

La formule d'excitabilité varie donc, pour toutes les doses étudiées, dans le sens d'une baisse ; cette variation est beaucoup plus importante que pour des solutions équimoléculaires de chlorhydrate.

L'appréciation quantitative de l'action des différents sels est donnée dans le tableau suivant. La baisse de l'excitabilité indiquée est exprimée par la moyenne de nombreuses expériences où les déterminations furent faites systématiquement à la 40^e minute.

De l'examen de ce tableau et des courbes tracées à l'aide de ces chiffres, les auteurs concluent que :

Dans les conditions des essais sur le nerf moteur, à quantités égales et à même pII : le phénylpropionate de morphine est 20 à 30 fois plus actif que le chlorhydrate ; le chlorhydrate de morphine est 5 à 10 fois plus actif que le citrate.

Ces résultats rappellent ceux qui avaient été obtenus dans l'étude des sels d'anesthésiques locaux.

Concentration moléculaire des solutions	Poids % en base pour chaque concentration	Variation de l'excitabilité à la 40 ^e minute	
		Chlorhydrate	Phénylpropionate
M/800	0,035	— 9,2	— 22,0
M/200	0,142	— 9,2	— 63,0
M/100	0,285	— 16,6	— 84,0
M/50	0,570	— 29,5	— 95,2
M/20	1,425	— 33,0	Inexcitabilité
		Chlorhydrate	Citrate
M/1000	0,028	+ 5,4	+ 10,1
M/500	0,057	— 22,3	+ 6,2
M/100	0,285	— 34,4	+ 6
M/50	0,570	— 31,1	— 8,2

II) Action analgésique générale de divers sels de morphine administrés par voie intraveineuse. Étude comparée du phénylpropionate, du chlorhydrate et du citrate de morphine.

§ 1. ÉTUDE DE L'ACTION SUR LA CORNÉE PRÉALABLEMENT ANESTHÉSIÉE PAR LA COCAÏNE — RENFORCEMENT DE L'ANESTHÉSIE DÉCROISSANTE.

J. Régnier et M^{lle} S. Lambin (54) utilisent le phénomène mis en évidence par Amsler et Stender (3) étudié par la suite successivement par Killian et Schwörer (23) puis par Keil, Hepp et Pöhls (20, 22) par la méthode mise au point par Régnier lui-même et utilisée dans les travaux précédents sur l'anesthésie de la cornée du lapin.

Le phénomène est le suivant : Bien qu'en injections intraveineuses et aux doses utilisées (5 mg. par kg.), le chlorhydrate de morphine n'exerce pas, sur le lapin, d'action anes-

thésique locale sur la cornée, cette injection renforce l'action anesthésique produite sur la cornée par les anesthésiques locaux. Par exemple, si, au moment où cesse l'action anesthésique locale produite sur la cornée par une certaine quantité de cocaïne, on injecte à l'animal en expérience, par voie intraveineuse, une certaine quantité de morphine, on assiste à un retour de l'anesthésie cornéenne. Il se produit donc un phénomène particulier, de réapparition de l'anesthésie ou « *remontée anesthésique* », qui est d'autant plus important que la dose de morphine est plus élevée. Ce phénomène dont J. Régnier a pu mesurer l'intensité a permis de comparer l'action des différents sels de morphine.

L'anesthésie de la cornée est produite par 2/20 de cc. de solution de chlorhydrate de cocaïne à 0,50 %.

Les résultats des expériences sont rassemblés dans le tableau ci-après où sont comparées les anesthésies initiales et les « remontées anesthésiques » évaluées sous la forme du

Série de Lapins N°	Nombres A d'excitations traduisant l'anesthésie primordiale de la cornée par le chlorhydrate de cocaïne à 0,50 %	Sels injectés au moment où cesse l'anesthésie de la cornée	Nombres B d'excitations traduisant la « remontée anesthésique »	Valeur en % des « remontées anesthésiques » par rapport à l'anesthésie primordiale $\frac{B}{A}$
I	567	Chlorhydrate de Morphine	225	39
	596	Phénylpropionate de Morphine	272	45
II	490	Chlorhydrate de Morphine	151	30
	487	Gluconate de Morphine	75	15
III	412	Chlorhydrate de Morphine	135	32
	384	Citrate de Morphine	83	21
IV	479	Chlorhydrate de Morphine	136	28
	498	Benzoate de Morphine	223	44
V	486	Chlorhydrate de Morphine	130	26
	468	Tartrate de Morphine	131	27
VI	469	Chlorhydrate de Morphine	164	34
	488	Phénylbutyrate de Morphine	379	77

nombre des excitations mécaniques nécessaires pour obtenir le réflexe oculo-palpébral dans les deux cas, suivant la technique habituelle de l'auteur. Des précautions ont été prises pour éviter les phénomènes d'accoutumance susceptibles de se produire chez les lapins, aussi bien vis-à-vis de la cocaïne que de la morphine : séries différentes d'animaux, temps de repos suffisamment longs entre deux expériences sur le même animal.

L'examen des résultats permet de constater que les divers sels étudiés peuvent être classés en deux groupes :

— ceux qui produisent une « remontée anesthésique » supérieure à celle du chlorhydrate : benzoate, phénylbutyrate, phénylpropionate ;

— ceux qui produisent une « remontée anesthésique » inférieure à celle du chlorhydrate : gluconate, citrate ;

— entre ces deux groupes, se place le tartrate dont l'activité est comparable à celle du chlorhydrate.

En exceptant le résultat fourni par le tartrate, on retrouve encore les deux grands groupes mis en évidence avec les sels de novocaïne et de cocaïne, à savoir, une série de sels agissant fortement et une autre série de sels agissant faiblement.

Cette expérience met en évidence le fait que même en injection intraveineuse, la même quantité de base morphine agit de façon différente selon l'acide avec lequel elle est combinée. Il semble donc que l'organisme respecte, au moins dans une certaine mesure, l'intégrité chimique des sels d'alcaloïdes qui lui sont injectés.

Cependant, les auteurs eux-mêmes critiquent ces expériences et estiment qu'ils ne peuvent suivre aussi longtemps qu'ils l'auraient voulu l'action de chaque sel de morphine (55). En effet, cette action dépend d'une façon prépondérante du « reliquat » d'anesthésie cocaïnique subsistant au moment de l'injection. Cette anesthésie restante, en voie de rapide disparition, ne permet de connaître que le début des

phénomènes morphiniques. Pour obtenir un résultat plus complet, ils s'adressent à un autre test.

§ 2. ÉTUDE DE L'ACTION DES DIFFÉRENTS SELS DE MORPHINE
SUR LA SENSIBILITÉ CORNÉENNE : DÉPRESSION DU RÉFLEXE
OCULO-PALPÉBRAL.

Lors d'essais précédents (55), J. Régnier et S. Lambin avaient remarqué que, si à la dose de 5 milligrammes de chlorhydrate par kilogramme, la morphine n'agit pas sur le réflexe cornéen, à doses plus fortes, elle provoque chez le lapin une atténuation et même une suppression complète de ce réflexe. Ils constatent, en outre, que malgré l'irrégularité des réponses tenant aux variations de sensibilité des animaux et l'impossibilité de construire une courbe régulière de « concentration-action », il leur reste la possibilité d'étudier comparativement sur les mêmes lapins, à la même époque, successivement, le chlorhydrate de morphine et un autre sel de la même base.

Des lapins reçoivent par voie intraveineuse, des doses déterminées de base morphine sous forme de divers sels. Dès l'injection faite, et ceci pendant cinq heures, à intervalles de 5 minutes, l'abolition du réflexe cornéen est recherchée par l'excitation rythmée de la cornée suivant la technique de la méthode exposée lors de l'étude des anesthésiques locaux.

Le nombre des excitations est compté ; il est supérieur à 1 lorsque le réflexe est atténué et le chiffre 100, représentant le nombre maximum des excitations en une minute prouvant l'abolition totale du réflexe, n'est jamais dépassé. L'excitation unique déclenchant un réflexe normal n'est pas comptée. Le total des excitations traduit donc la profondeur et la durée de l'action dépressive du sel de morphine sur le réflexe. Pour éviter les causes d'erreur provenant de l'accoutumance ou des sensibilités différentes des divers animaux, les auteurs

soumettent le même lapin d'abord à l'action du chlorhydrate, puis 15 jours après, à l'action du citrate ou du phénylpropionate de morphine, à doses équivalentes en base.

Le tableau ci-après résume les résultats obtenus :

Quantités de morphine injectées en gr. par kgr. sous la forme des différents sels et exprimées en chlorhydrate de morphine	Dénomination des lapins	Nombre total d'excitations nécessaires pour le déclenchement du réflexe oculo-palpébral, sur des lapins ayant reçu, par administration intraveineuse, des doses équivalentes de morphine sous forme de :		
		Phénylpropionate	Chlorhydrate	Citrate
0,005	51		0	0
	76		0	50
	Chr.		0	5
	Gab.	0	0	
	Gi.	0	0	
0,010	H.	0	0	
	51		100	1200
	76		75	500
	Cath.		0	50
	Chr.		0	10
	Nic.		5	50
	54	550	2000	
	Max.	0	0	
0,025	Nic.	5	15	50
	H.	0	0	
	51		2000	3000
	76		40	850
	Gab.	0	0	
	76	2250	3000	
0,030	52	5	5	
	53	5	5	
	53	950	20	
	H.	50	10	
0,040	Hil.		0	0
	Max.	0	0	0
	52	75	250	
	53	10	75	
	Sim.	0	5	

On peut constater d'abord et les auteurs signalent l'irrégularité des réponses obtenues, puis l'existence de lapins totalement impropres à ces essais et des modifications de

sensibilité d'une époque à l'autre. Enfin, dans les cas où des doses croissantes ont pu être injectées au même animal, l'ampleur de la réaction ne varie pas en même temps que la dose. Cependant, toute idée d'appréciation quantitative mise à part, les auteurs arrivent aux conclusions suivantes :

A quantité de morphine égale, dans les conditions des essais, le citrate agit plus fortement que le chlorhydrate, et le chlorhydrate, dans la majorité des cas, plus fortement que le phénylpropionate.

Les conclusions sont donc inverses de celles qui résultent des expériences précédentes. Ces résultats sont à rapprocher de ceux qui furent trouvés lors d'autres travaux sur divers sels de morphine et sur lesquels nous revenons plus loin.

III) Étude comparée de la toxicité des divers sels de morphine.

L'étude de la toxicité des divers sels de morphine a fait l'objet des travaux de J. Régnier en collaboration avec M^{lle} S. Lambin et E. Szollosi (84, 85) ; son étude plus complète a été reprise dans la Thèse de Doctorat de E. Szollosi en 1936 (100). Ces travaux passent en revue les diverses méthodes préconisées pour la détermination de la dose toxique puis déterminent les toxicités de quelques sels de morphine : chlorhydrate, phénylpropionate, benzoate, cinnamate, citrate, salicylate injectés par voie sous-cutanée chez la souris.

On peut ainsi répartir les sels en trois groupes :

1^o Le phénylpropionate de morphine qui est le moins toxique : 0,90 à 1,02 par kilo.

2^o Le benzoate, le cinnamate et le citrate de morphine qui présentent la même toxicité que le chlorhydrate : dose minima mortelle : 0,47 à 0,72 par kilo.

3^o Le salicylate de morphine qui se montre le plus toxique, dose minima mortelle : 0,30 à 0,45 par kilo.

En exprimant les doses toxiques ainsi trouvées, non plus en poids de sel, mais en poids de base, on constate des différences de doses minima mortelles suivant les acides combinés.

C'est ainsi que les doses minima mortelles sont :

0,60 à 0,68	de morphine	si elle est combinée à l'acide	phénylpropionique
0,37 à 0,57	—	—	chlorhydrique
0,33 à 0,51	—	—	benzoïque
0,31 à 0,48	—	—	cinnamique
0,27 à 0,42	—	—	citrique
0,20 à 0,30	—	—	salicylique

La base morphine se montre donc 2 à 3 fois moins toxique sous forme de phénylpropionate que sous forme de salicylate. La morphine, sous forme de chlorhydrate présente une des plus faibles toxicités de la série, seule la combinaison avec l'acide phénylpropionique présente une toxicité légèrement plus faible.

La détermination de la dose léthale moyenne par la méthode de Kârber et Behrens montre que, tous calculs faits, à doses équivalentes en base, le citrate est 1,6 fois plus toxique que le chlorhydrate et le chlorhydrate 1,25 fois plus toxique que le phénylpropionate.

IV) Discussion des résultats.

Afin de trouver une explication nette de ces résultats en apparence un peu contradictoires, les auteurs les ont alors rassemblés dans un tableau simple que nous reproduisons ci-après :

Les auteurs mettent à part les essais effectués sur le nerf isolé de la grenouille. Dans ces essais, d'une part, l'élimination ne peut se faire comme dans les autres recherches où l'on utilise l'animal entier et, d'autre part, il se produit

d'autres phénomènes importants qui limitent l'action du toxique, phénomène que J. Régnier rapproche du phénomène de Straub (87). A ces expériences viennent aussi s'ajouter les travaux de A. Clerc, R. Paris et C. Macrez (8) qui ont étudié l'influence des divers sels de morphine sur le volume du rein et la diurèse chez le chien. Ces auteurs constatent que sur cet animal, le phénylpropionate de morphine, pour des doses équivalentes en base à celles de chlorhydrate, est 2 à 3 fois moins actif que ce dernier sel, produisant une plus faible contraction du rein et un trouble moindre de la diurèse.

Technique utilisée	Durée du phénomène servant de test, à partir de l'injection ou de l'application	Résultats avec les différents sels de morphine utilisés à doses équivalentes en base
1) Application directe sur le nerf de grenouille. Mesure de la baisse de chronaxie ou de la baisse d'excitabilité 40 minutes après le début de l'essai.	40 minutes	Phénylpropionate 20 à 30 fois plus fort que le chlorhydrate. Chlorhydrate 5 à 10 fois plus fort que le citrate.
2) Injection intraveineuse au lapin. Mesure de la « remontée anesthésique ».	20 minutes	Phénylpropionate > chlorhydrate. Chlorhydrate > citrate.
3) Injection intraveineuse au lapin. Mesure de la dépression du réflexe oculo-palpébral.	4 ou 5 heures	Citrate > chlorhydrate. Chlorhydrate en général > phénylpropionate.
4) Injection sous-cutanée à la souris. Détermination de la dose létale moyenne par la technique de Kailer et Behrens.	24 heures	Citrate 1,6 fois plus fort que chlorhydrate. Chlorhydrate 1,25 fois plus fort que phénylpropionate.

Quoi qu'il en soit, on peut constater que les durées d'expérience des tests ont une importance tout à fait nette sur le résultat final. Il y a une notable différence au point de vue de la durée d'observation entre les expériences basées sur un retour d'une anesthésie locale et celles qui étudient l'action analgésique ou toxique de l'alcaloïde. Les premières, par

la force des choses, sont nettement de courte durée : 20 minutes. En effet, la « remontée anesthésique » est étudiée sur une anesthésie finissante, déjà invisible par elle-même. L'action de la morphine est fortement limitée dans le temps. Dans les deux autres, l'action analgésique ou toxique de la morphine est suivie pendant un temps plus considérable, 4 ou 5 heures pour l'action sédatrice, 24 heures pour l'action toxique. Ces expériences permettent même d'arriver à l'épuisement dans le temps de l'action morphinique.

Les auteurs pensent alors interpréter les divers résultats par une même considération qui est celle-ci :

Tout se passe comme si l'activité des sels et peut-être, par extension, leur toxicité, était conditionnée de façon prépondérante non seulement par la rapidité d'entrée dans la cellule, mais encore par la vitesse de sortie hors de la cellule et surtout hors de l'organisme. On est naturellement poussé à supposer que les sels qui pénètrent le mieux dans les cellules sont précisément ceux qui en sortent le plus rapidement ou qui sont éliminés avec le plus de facilité. Si ce fait est vérifié, tout résultat dépend du temps au bout duquel sont examinées les actions servant de test : à temps court correspondrait une action plus forte des sels à pénétration rapide et une action plus faible des sels à pénétration lente. A temps long, au contraire, correspondrait une action plus faible des sels à pénétration rapide et une action plus forte des sels à pénétration lente, mais à élimination lente. Cependant, si la notion d'une pénétration plus faible du phénylpropionate que du citrate résulte directement des essais effectués sur la cornée du lapin, la notion d'une élimination plus lente du citrate que du phénylpropionate n'a pas été mise en évidence. Ce fait était important à contrôler pour vérifier l'exactitude de l'explication ci-dessus et J. Régner avec M^{lle} Lambin ont entrepris des expériences sur l'élimination des différents sels.

V) Étude comparée des vitesses d'élimination urinaire de la morphine après injection de ses divers sels (57, 58, 59).

Les expériences qui ont été faites par J. Régnier et S. Lambin, portent chacune sur trois lapins mâles préparés depuis la veille par un régime composé de pain à volonté et d'une quantité d'eau déterminée (50 cc.). Ces lapins n'avaient, en outre, subi préalablement aucune injection de morphine ou avaient profité d'un long repos après une telle injection. Une demi-heure avant l'injection intraveineuse de morphine, les lapins subissent un sondage préliminaire destiné à vider complètement la vessie. Après injection d'une même quantité de morphine base par kilogramme d'animal (0,04) sous forme de chlorhydrate, de citrate ou de phénylpropionate, l'urine est recueillie par sondages espacés d'heure en heure, sauf durant la première heure pendant laquelle les sondages sont plus rapprochés. Les volumes d'urine ainsi obtenus sont généralement réduits, 1 cc. ou 0,5 cc. pendant la première heure, 3 à 5 cc, parfois 10 ou 15 cc., pendant les heures suivantes. La morphine ou l'un de ses dérivés sont mis en évidence grâce à un test physiologique : phénomène étudié par Straub (99), par Hermann (17), puis par Keil et Kluge (21) du redressement de la queue de la souris avec courbure de l'extrémité au-dessus du dos dans la direction de la tête, sous l'influence de l'injection de quantités extrêmement faibles de morphine. La sensibilité de ce phénomène est de l'ordre du $\frac{1}{10}$ ou même du $\frac{1}{20}$ de mg. A chaque essai, il est vérifié que l'urine normale injectée en quantité identique (0,5 cc.) ne produit pas le phénomène. Pour une même expérience, toutes les opérations sont faites sensiblement en même temps sur chacun des trois lapins.

Malgré quelques difficultés signalées par les auteurs, ils ont pu dresser un tableau des résultats obtenus.

Début et durée de l'élimination de la morphine (0,04 par kgr)

N° des essais	Sous forme de phénylpropionate		Sous forme de chlorhydrate		Sous forme de citrate	
	Début	Durée	Début	Durée	Début	Durée
1	30 ^e min.	5 heures	60 ^e min.	4 heures	40 ^e min.	8 heures
2	15 ^e »	9 »	30 ^e »	7 »	15 ^e »	10 polyurie légère
3	20 ^e »	7 »	Pas de sécrétion urin.		30 ^e »	9
4	20 ^e »	5 »	60 ^e » 9 »		20 ^e »	9 polyur.
5	30 ^e »	6 »	Suppression partielle de la sécrétion urinaire		30 ^e »	9
6	15 ^e »	7 »	30 ^e » 8 »		60 ^e »	9
7	30 ^e »	5 »	Suppression de sécrétion urinaire jusque 5 ^e heure		60 ^e »	8
8	15 ^e »	6 »	30 ^e Suppression urin. à partir de la 6 ^e h.		15 ^e »	7 polyurie légère
9	15 ^e »	7 »	30 ^e » 7 »		60 ^e »	9
10	15 ^e »	9 »	Troubles de séc. urin. 30 ^e » 10 »		11 ^e »	10
Moyenne	20 min.	6 h. 30			34 ^e min.	9 heures sensiblement

De ces résultats, les auteurs tirent les conclusions suivantes :

1^o Au point de vue de la précocité et la durée de l'élimination urinaire de l'alcaloïde :

L'élimination d'une même quantité de morphine est généralement plus précoce lorsqu'elle a été injectée sous forme de phénylpropionate que sous forme de citrate ; dans le premier cas, en général également, l'élimination est toujours plus vite terminée. Pour le chlorhydrate, les essais sont beaucoup moins nets en raison des troubles de la sécrétion urinaire souvent provoqués par ce sel (polyurie ou anurie).

2^o Au point de vue de l'ampleur de l'élimination :

L'appréciation de ce facteur est possible en comparant

les réactions des souris injectées par l'urine de lapins morphinisés : netteté du phénomène de Straub et des phénomènes qui l'accompagnent (redressement plus ou moins fort de la queue, état d'agitation plus ou moins vif de l'animal), durée des phénomènes. Dans ces conditions, il résulte de la majorité des expériences, qu'entre la 30^e minute et la 4^e heure, la morphine injectée sous forme de phénylpropionate s'élimine en quantité plus forte que sous forme de citrate ou de chlorhydrate.

En résumé, la morphine, injectée par voie veineuse au lapin, semble s'éliminer par voie urinaire, plus vite sous forme de phénylpropionate que sous forme de citrate.

Ces essais permettent de conclure en faveur de l'hypothèse des auteurs déjà cités précédemment :

En injection dans l'organisme entier, où il y a lieu de tenir compte non seulement des phénomènes de pénétration dans les cellules, mais aussi des phénomènes de sortie et d'élimination, l'action des sels de pénétration lente, mais aussi de sortie lente, devient prépondérante pour peu que l'on considère des tests d'action prolongée. Inversement, dans le cas de tests d'action rapide, l'action des sels de pénétration rapide, mais aussi d'élimination rapide devient alors prépondérante.

Cette conclusion permet d'expliquer les différences constatées dans les résultats obtenus par les différents tests.

CHAPITRE III

CARACTÈRES PHYSICO-CHIMIQUES DES SOLUTIONS DES DIVERS SELS D'ALCALOIDES ÉTUDIÉS

J. Régnier et ses collaborateurs ont cherché une interprétation des différences d'action des divers sels d'alcaloïdes par l'étude des variations de propriétés physico-chimiques des solutions qui pouvaient avoir une influence sur la rapidité de pénétration de ces corps à l'intérieur du contenu cellulaire. Leurs recherches ont été conduites suivant différentes directions que nous allons développer.

I) Solubilité des divers sels de paraaminobenzoyldiéthylaminoéthanol *.

Essais de J. RÉGNIER, A. QUEVAUVILLER, A. GÉRARD

Les essais ont été effectués avec les sels qui ont été obtenus cristallisés : chlorhydrate, phénylpropionate, phénylacétate, benzoate, isobutyrate, sébacate, tartrate, citrate, dissous dans l'eau distillée, l'alcool à 96°, l'alcool absolu, l'acétone.

Le tableau suivant exprime en grammes la quantité de

* Résultats non encore publiés.

solvant nécessaire pour dissoudre, à la température de 16 à 18°, 1 gramme de base sous forme de sel :

	Eau distillée pH = 5,6	Alcool - à 96°	Alcool absolu	Acétone
Phénylpropionate....	0,21	0,38	0,33	0,8
Phénylacétate	0,11	0,48	1,1	1,3
Benzoate	0,15	0,42		0,4
Isobutyrate	0,26	0,57	0,66	0,7
Sébacate	10,3	3	2	6,7
Tartrate	0,24	5,5	40	
Citrate.....	0,50	55	166	125
Chlorhydrate.....	0,18	40	60	111

Les sels peuvent être ainsi rangés par ordre de solubilités décroissantes :

Dans l'eau distillée : Phénylacétate > Benzoate > Chlorhydrate > Phénylpropionate > Tartrate > Isobutyrate > Citrate > Sébacate.

Dans l'alcool à 96° : Phénylpropionate > Benzoate > Phénylacétate > Isobutyrate > Sébacate > Tartrate > Chlorhydrate > Citrate.

Dans l'alcool absolu : Phénylpropionate > Isobutyrate > Phénylacétate > Sébacate > Tartrate > Chlorhydrate > Citrate.

Dans l'acétone : Benzoate > Isobutyrate > Phénylpropionate > Phénylacétate > Chlorhydrate > Citrate.

De ce classement on peut retenir que, dans l'alcool et l'acétone :

La solubilité est la plus grande pour les sels pénétrant le plus facilement dans les tissus : phénylpropionate, phénylacétate, benzoate, isobutyrate.

La solubilité est la plus faible pour les sels pénétrant plus lentement : chlorhydrate, tartrate, citrate en dernier lieu.

II) Mesure de la tension superficielle des solutions aqueuses des divers sels de cocaïne et de paraaminobenzoyldiéthylaminoéthanol.

Divers travaux sont à la base de cette étude et les auteurs ont exposé d'abord l'historique de la question dont nous reproduisons ici les faits principaux :

J. Traube (103), dans une étude portant sur la pénétration des substances médicamenteuses antiseptiques et narcotiques, avait conclu que la narcose est en relation étroite avec la tension superficielle. Pribram (36) fit ensuite un rapprochement entre l'action pharmacologique des anesthésiques du groupe de la cocaïne et leur tension superficielle en solution aqueuse. W. Kopaczewski (25) montra que toutes les substances narcotiques diminuent la tension superficielle de l'eau. Les travaux de Billard et Dieulafé (5), de Paul Portier et Lopez Lomba (29, 35), de Tiffeneau et Torrès (101) montrent que la diminution de tension superficielle produite par divers corps, tels que le savon, les sels biliaires, favorisent le passage des médicaments à travers les épithéliums des organismes animaux.

Divers auteurs, Michaelis (31), Abelin (1), etc., ont, d'un autre côté, montré que le changement de pH d'une solution d'alcaloïdes et en particulier d'une solution d'anesthésiques locaux fait varier leur activité. Traube (102), en dernier lieu, constate que la tension superficielle d'une solution anesthésique est nettement abaissée à la suite de son alcalinisation. Il rapproche l'augmentation du pouvoir anesthésique de la diminution de la tension superficielle et propose même de mesurer le premier phénomène par le second.

Travaux de J. Régnier et R. David (43, 52, 53).

Pour leurs mesures, les auteurs ont utilisé la méthode

stalagmométrie au compte-gouttes de Duclaux et ont appliqué la formule de Tate :

$$\alpha = \frac{N}{N'} \times d \times 73$$

α : tension superficielle cherchée de la solution étudiée,
 N : nombre de gouttes d'un volume de 5 cc. d'eau distillée,
 N' : nombre de gouttes du même volume du liquide étudié,
compté à la même température,

d : densité du liquide mesurée par la méthode pycnométrique, toujours voisine de 1,002 ou 1,003. 73 : tension superficielle admise de l'eau (en dynes par cm.).

Les essais ont été faits à 18°-20°.

1° *Sels de cocaïne* : Les auteurs ont d'abord vérifié que l'alcalinisation de la solution de chlorhydrate de cocaïne diminue bien la tension superficielle de cette solution. Leurs travaux leur ont permis d'arriver aux constatations suivantes :

— à pH constant l'abaissement de la tension superficielle d'une solution de chlorhydrate de cocaïne ne produit qu'une augmentation très faible du pouvoir anesthésique ;

— l'addition d'alcali à une solution fraîche de base cocaïne augmente son pouvoir anesthésique, sans qu'il y ait diminution de la tension superficielle.

2° *Sels de paraaminobenzoyldiéthylaminoéthanol (novocaïne)*.

Les auteurs examinent, d'une part, les solutions aqueuses simples contenant toutes la même proportion de base (0,866 par 100 cc.), d'autre part, ces mêmes solutions réglées au pH = 5,4, par addition des acides correspondants.

Dans le tableau ci-après sont rassemblés les résultats trouvés et, en regard de chaque solution, sont mentionnés les pouvoirs anesthésiques correspondants.

Solutions aqueuses contenant 0,866 gr. de base « novocaïne » p. 100 cc. préparées avec les sels suivants	pH des so- lutions sa- lines, sans addition d'acides	Tension su- perficielle des solu- tions, aux pH de la colonne précédente	Tension superfi- cielle des solu- tions réglées à même pH 5,4, par addition des acides corres- pondants	Pouvoir anes- thésique, sur la cornée du lapin, des solutions ré- glées à même pH 5,4, le chlor- hydrate de co- caïne à 1 %, ayant la même valeur 1
Chlorhydrate.....	5,6	73	73	0,14
Benzoate	6,5	70,3	69	0,9
Phénylacétate	6,5	68,3	66,3	1
Phénylpropionate α (hydratopate).....	6,5	66,8	58,1	1,2
Phénylpropionate β (hydrocinnamate)...	6,7	67,7	55,2	1,3
Phénylbutyrate	6,6	63,8	49,8	3,5
Phénylbutylacétate (solution incomplète sursaturée de pH 6,4)	6,4	39,4		4,4
Cinnamate	6,1	66		1,3
Phénylpropionate....	5,8	67,2	67	< 0,2
Salicylate.....	6,6		68,1	0,7
Paraaminobenzoate .	7,2	71,7	72	0,2
Paraaminophénylacé- tate.....	7,0	71,1	72,3	0,4
Isobutyrate	6,8	70,6	69,5	1,3
Tartrate	5,6		72,3	
Citrate.....	5,4	72,3	72,3	0,07

L'examen de ce tableau permet les constatations suivantes :

1° Toutes les solutions ont des tensions superficielles inférieures à celle de la solution de chlorhydrate pour laquelle on trouve 73 dynes centimètres, valeur de la tension superficielle de l'eau distillée.

Les différences, insignifiantes pour les sels d'activité faible, citrate, tartrate, paraminobenzoate, paraminophénylacétate croissent avec les activités anesthésiques des sels : benzoate et ses homologues.

2° L'abaissement de la tension superficielle est encore plus net après réglage du pH des solutions de ces derniers sels, alors qu'il n'en est rien pour les sels d'activité faible.

Il semble donc qu'il y ait un rapport entre l'augmentation du pouvoir anesthésique et la diminution de la tension superficielle. Cette baisse de tension superficielle ne joue cependant pas un rôle primordial dans le mécanisme anesthésique lui-même. En effet, les solutions de chlorhydrate, les solutions de paraaminobenzoate et de paraminophénylacétate ont des tensions superficielles égales ou très peu inférieures à celle de l'eau distillée ; elles possèdent néanmoins une valeur anesthésique certaine sur la cornée.

D'autre part, en considérant les solutions des corps de formule très différente, on voit qu'il n'y a pas de parallélisme entre l'abaissement de la tension superficielle et l'activité anesthésique.

La conclusion admise par les auteurs est que l'abaissement de la tension superficielle n'influence pas spécifiquement l'activité anesthésique, mais qu'elle peut vraisemblablement permettre une meilleure utilisation de l'activité propre du sel en favorisant sa fixation sur la cellule.

III) Mesure du gonflement de divers gels sous l'influence de quelques sels de paraaminobenzoyldiéthylaminoéthanol.

Cette étude a donnée lieu à divers travaux entrepris par J. Régnier en collaboration avec Quevauviller et J. Guénin (67, 68, 95) ; elle a fait l'objet de la thèse de Doctorat de Pharmacie de J. Guénin (16).

Le gonflement des gels a été étudié par de nombreux auteurs et il nous est impossible de reproduire ici toute la bibliographie de la question développée dans la thèse précédemment citée et dans l'ouvrage de Gellhorn et J. Régnier (14).

Retenons cependant que Hofmeister (18) en examinant le gonflement de la gélatine en présence de différents sels alcalins avait constaté une différence d'imbibition suivant l'anion considéré et établi que les sels s'ordonnent d'après leur activité décroissante suivant l'ordre ci-après : sulfocyanure > iodure > chlorate > nitrate > chlorure > acétate > sulfate > citrate, tartrate.

Von Kuthy (26) étudia le gonflement de la gélatine sous l'influence de divers sels de sodium et donna la série suivante : Phénylpropionate > benzoate > phénylacétate > cinnamylate > nitrate < benzosulfonate > capronate > nitrite > chlorure > valérienate > butyrate > propionate > formiate > acétate > sulfate > tartrate > citrate.

Abelin (1) admet un parallélisme absolu entre la tension superficielle des substances narcotiques et le degré du gonflement qu'elles provoquent sur la gélatine. Ces faits ont d'ailleurs été contestés pour la morphine par Kopaczewski (24).

Les essais de J. Régnier, A. Quevauviller et de J. Guénin surtout ont été faits sur divers gels d'origine variable : gels inertes d'origine végétale ou animale : laminaire, boyau, gélatine, fibrine ; gels vivants : nerf, muscle strié, et portent plus particulièrement sur l'action des différents sels de para-aminobenzoyldiéthylaminoéthanol.

La mesure du gonflement du gel adoptée consiste soit dans l'appréciation de l'augmentation du poids du gel après un temps d'imprégnation déterminé, généralement 24 heures, soit dans l'appréciation de l'augmentation maximum possible de ce gel. Cette dernière méthode présente un inconvénient pour la gélatine qui s'hydrolyse légèrement et devient très difficile à séparer et à essuyer au bout d'un certain temps. Le taux du gonflement est exprimé par l'augmentation du poids de gel rapportée à 100 grammes de substance initiale.

J. Guénin étudie d'abord les causes d'erreur dans les mesures et montre que le gonflement augmente en fonction de la concentration des solutions et en fonction de la tempéra-

ture. Le pH n'apporte que peu de modifications sur le gonflement de la gélatine ou de la fibrine et ces modifications sont irrégulières. Toutefois, les minima se situent aux environs de pH 5,60 et de pH 8 et les mesures à un pH 1, 2 ou 3 sont délicates en raison de l'hydrolyse acide de la gélatine. Pour éviter les erreurs, les essais ont été effectués dans des conditions aussi identiques que possible, conditions de temps, de température, de pH et de matériel.

Nous donnons ici les résultats obtenus avec la gélatine, le nerf et le muscle. Les résultats obtenus avec la fibrine et le boyau sont de même ordre mais ont une netteté moindre.

Les sels de paraaminobenzoyldiéthylaminoéthanol utilisés au cours des essais sont : chlorhydrate, isobutyrate, salicylate, campholate, sébacate, benzoate, phénylpropionate, citrate.

§ 1. AUGMENTATION DE POIDS DE PLAQUES DE GÉLATINE
APRÈS 24 HEURES D'IMMERSION DANS DES SOLUTIONS M/6
EN BASE (3,93 %).

La concentration M/3 avait été essayée, mais pour des raisons de solubilité et de concentration des solutions, elle fut abandonnée au profit de la solution M/6 qui ne présente pas ces inconvénients.

Les résultats obtenus montrent que :

— Tous les sels augmentent, par rapport à l'eau distillée, l'imbibition du bloc de gélatine. Dans tous les cas, avec ou sans addition de l'acide correspondant, avant et après stérilisation, les sels s'ordonnent dans le même ordre : phénylpropionate > benzoate > chlorhydrate > salicylate > citrate > isobutyrate.

En outre, des essais de vitesse de gonflement permettent également de montrer la supériorité du phénylpropionate par rapport au salicylate et au chlorhydrate. Il faut cepen-

dant remarquer que l'isobutyrate et le salicylate qui possèdent une action anesthésique assez élevée sur la cornée du lapin ont, sur le gonflement de la gélatine, une action moins favorable que le chlorhydrate.

§ 2. AUGMENTATION DE POIDS DU NERF SCIATIQUE DE RANA ESCULENTA APRÈS 24 HEURES D'IMMERSION DANS LES SOLUTIONS M/6 EN BASE.

Les résultats les plus intéressants ont été obtenus avec les solutions amenées à un pH commun égal à 5,4.

	Eau bidistil.	Citrate	Isobutyr.	Sali- cyate	Chlor- hydr.	Phényl- propion.	Benzoate
Gonflement %	48	52	64	71	78	88	93

Ils permettent le classement suivant : Benzoate > phénylpropionate > chlorhydrate > salicylate > Isobutyrate > citrate.

On constate un léger déplacement du citrate et du benzoate; cette variation ne change en rien la place qu'ils occupent par rapport au chlorhydrate.

§ 3. AUGMENTATION DE POIDS DES MUSCLES STRIÉS DE RANA ESCULENTA IMMERGÉS DANS LES SOLUTIONS DES DIFFÉRENTS SELS DE PARAAMINOBENZOYLDIÉTHYLAMINOÉTHANOL.

Les mesures effectuées ici ont pour but de déterminer l'imbibition maxima du tissu musculaire et non de déterminer le gonflement produit par un séjour de 24 heures dans la solution envisagée comme dans les expériences précédentes.

La cause de la différence de technique tient dans les conclusions de travaux de divers auteurs tels que Flechter (12) Laugier et Bénard (27), Wesseberge (107), Violle et Dufourt (106), Dastugue (9) qui ont montré que le muscle, plongé dans l'eau distillée subit, dans une première phase, une imbibition qui se traduit par une augmentation de son poids, puis, dans une deuxième phase, une désimbibition relative traduite par une tendance du muscle à revenir à son poids initial. J. Régnier et A. Quevauviller (67, 68) ont montré que le même phénomène se produit dans des solutions aqueuses d'anesthésiques locaux et que la régularité de variation des gonflements maxima en fonction des concentrations permet de ne plus tenir compte du facteur temps.

Ces mêmes auteurs avaient constaté en même temps que l'imbibition est d'autant plus faible que la concentration en anesthésique est plus forte et ils avaient pu classer par cette méthode les chlorhydrates de divers bases anesthésiques locales.

J. Guénin a repris la technique de ces deux auteurs qui consiste à plonger le muscle dans le liquide à étudier, à le peser après un temps déterminé après séchage rapide, puis à le replonger à nouveau et recommencer la pesée au bout d'un autre temps défini. Les erreurs minima sont obtenus en utilisant pour une même mesure les muscles du même animal.

J. Guénin a mesuré ainsi les gonflements maxima des muscles en comparant, d'une part, l'action de la solution à étudier, d'autre part, l'action d'une solution de Novocaïne. Les pH compris entre 4,7 et 7 n'ont pas grande influence sur le gonflement, et l'ajustement à un pH déterminé a été abandonné pour éviter les variations des tensions superficielles des liquides.

Les résultats obtenus dans ces conditions sont rassemblés ci-dessous :

Concentration moléc. en base	Poids % en base	Chlorhydr.	Phénylprop.	Chlorhydr.	Citrate	Chlorhydr.	Benzoate	Chlorhydr.	Isobutyr.	Chlorhydr.	Salicylate
M/5	4,72	3,3	12,3	7,4	5,2	5,4	18,6	2	21,7		
M/10 ...	2,36	11,4	17,6	16,3	11,4	12,9	14,7	16,1	28,8	9	5
M/25 ...	0,94	20,7	23,3	22	22	15,6	22	27,5	31,1	18	13
M/50 ...	0,47									29,4	20,3
M/100 ..	0,23	36,5	33,3	35,3	34,1	31,9	32,2	40	39	37	35,2

De ce tableau on peut conclure :

1) Comme nous l'avons déjà dit précédemment, le gonflement est d'autant plus fort qu'il y a moins de base.

2) En considérant la concentration en base M/5, voisine de la concentration M/6 utilisée au cours des expériences précédentes sur la gélatine et le nerf, on peut également classer les sels en deux groupes par rapport au chlorhydrate.

Sels donnant un gonflement supérieur à celui que donne le chlorhydrate : isobutyrate, phénylpropionate, benzoate.

Sel donnant un gonflement inférieur à celui que donne le chlorhydrate : citrate.

3) A la concentration M/25, voisine de celle qui était utilisée dans l'étude de l'action sur la cornée du lapin, les différences sont très atténuées.

Le phénylpropionate, le benzoate, l'isobutyrate provoquent un gonflement supérieur à celui qui est dû au chlorhydrate. Le citrate a une action égale et le salicylate donne un gonflement moindre.

4) A une concentration M/100, les différences sont encore moins accusées, tous les sels, à part le benzoate, semblant même inférieurs au chlorhydrate.

La comparaison entre eux des résultats donnés par les divers tests pour les solutions à concentration sensiblement égale (M/5 ou M/6) est intéressante et on peut déduire que :

1° Le salicylate dont l'action sur la cornée est supérieure à celle du chlorhydrate a une action inférieure sur les gels.

2° Seul subsiste vraiment dans tous les cas l'ordre que nous avons déjà rencontré pour tous les autres tests :

Phénylpropionate > Chlorhydrate > Citrate.

§ 4. ÉTUDE DE LA PÉNÉTRATION DANS LES GELS, DES SOLUTIONS DES DIFFÉRENTS SELS DE PARAAMINO BENZOYLDIÉTHYLAMINOÉTHANOL.

Après l'étude des gonflements des divers gels, J. Guénin a abordé la question de la pénétration du corps chimique lui-même. Pour cela il a mesuré d'abord la pénétration de la base de la novocaïne dans la gélatine, puis il a cherché à savoir si le sel diffuse dans son entier, c'est-à-dire si l'acide et la base pénètrent en même temps et en quantités correspondantes.

1° Pénétration du paraaminobenzoyldiéthylaminoéthanol dans la gélatine.

La technique consiste à mettre sur un bloc de gélatine mesuré, 5 cc. de solution des divers sels à la concentration M/6 en base et à mesurer à des intervalles réguliers la profondeur de pénétration de la base. La base est recherchée par la réaction classique de diazotation suivie de copulation avec un phénol, la gélatine ne gênant pas la réaction colorée suivant la technique de Chéramy. Plusieurs mesures ont été faites qui permettent de constater des différences sensibles dans la pénétration. Les résultats montrent que, combinée aux acides phénylpropionique, benzoïque et chlorhydrique, la base pénètre plus profondément que lorsqu'elle est combinée aux autres acides. Ces résultats sont en plein accord avec ceux qui ont été trouvés dans l'étude du gonflement des différents gels.

2^o Étude des pénétrations respectives de la base et de l'acide.

L'étude a été faite en dosant séparément base et acide constituant le sel, dans la solution avant et après pénétration.

Le dosage de la base est fait selon la méthode de Abildgaard et Schou (2) : On déplace la base par le carbonate de sodium et on épuise par un mélange d'alcool isopropylique et de chloroforme. On recueille la solution extractive dans laquelle on fait un dosage alcalimétrique en retour après addition d'un excès d'acide titré.

La partie acide du sel a été dosée soit directement dans le liquide extractif ci-dessus, par acidimétrie pour les acides forts, soit indirectement pour les acides faibles ne décomposant pas le carbonate de soude. Pour ceux-ci, l'évaporation du liquide extractif dans le vide donne la quantité de sel en résidu, du poids duquel on déduit le poids de base trouvé précédemment pour obtenir par différence le poids d'acide.

Dans la gélatine, l'auteur trouve que le sel tout entier est absorbé, sans qu'il y ait prépondérance de l'un des constituants sur l'autre. Le résultat est vérifié, que l'expérience soit faite pour un gonflement libre ou pour un gonflement limité de la gélatine.

Un résultat identique est obtenu à la suite des expériences faites sur un gel de gélose ou sur un nerf sciatique de bœuf.

La conclusion de ces derniers essais est que c'est la solution tout entière, tous rapports quantitatifs étant maintenus entre l'eau et le sel et entre la partie acide et la partie basique du sel, qui pénètre dans le gel.

IV) Étude du passage des solutions anesthésiques locales à travers les membranes inertes.

La rapidité de diffusion d'un corps est en rapport avec la grosseur et la forme de sa molécule, et ces caractères interviennent dans la « perméation » à travers la couche limitante cellulaire.

Par l'étude expérimentale de la diffusion des différents sels d'alcaloïdes, J. Régnier et ses collaborateurs ont cherché une explication des différences d'action de ces différents corps (70, 72, 88, 89, 90, 91, 92, 93) (11).

J. Régnier et A. Quevauviller ont d'abord mesuré la diffusion libre, dans l'eau distillée, de solutions équimoléculaires de différents sels de paraaminobenzoyldiéthylaminoéthanol.

D'une façon générale, chaque expérience consiste à introduire très doucement une quantité donnée d'une solution titrée d'un sel de paraaminobenzoyldiéthylaminoéthanol à la partie inférieure d'une masse d'eau distillée en repos complet, puis, au bout d'un certain temps, à doser à différents niveaux de cette masse d'eau, la concentration en base.

Le dispositif expérimental a été l'objet de recherches dans le but d'éviter les causes d'erreurs provenant des ébranlements des récipients et des variations de température ; les résultats sont obtenus par la mise en jeu simultanée de 3 expériences comparatives soit avec le même sel, soit avec des sels différents.

Le dosage de la base est réalisé par la méthode colorimétrique de Chéramy après diazotation et copulation.

Cette recherche aboutit aux résultats suivants :

a) Chlorhydrate > benzoate > citrate,

b) Chlorhydrate > phénylpropionate > gluconate.

Le sel minéral occupe donc ici une place privilégiée ne

concordant pas avec celle qu'il occupe dans les expériences précédentes.

Les essais de dialyse à travers les membranes inertes entrepris ensuite font l'objet de la thèse de Doctorat de Fieyre (11) dont nous donnons ci-après les principales conclusions:

L'auteur fait d'abord l'historique des travaux publiés à ce sujet, puis étudie la technique qui lui servira au cours de ses expériences.

La membrane inerte choisie est une membrane de cellophane et le dosage de la base de la novocaïne est effectué suivant les procédés que nous avons déjà signalés précédemment, méthode volumétrique d'Abildgaard et Schou (2), méthode colorimétrique de diazotation et copulation phénolique de Chéramy. L'acide est dosé par les méthodes que nous avons également exposées lors des expériences précédentes sur le gonflement des gels. Le dialyseur conçu spécialement pour cette étude est constitué par un tube en U dans lequel la membrane de cellophane se trouve au milieu de la branche horizontale. La solution de sel est introduite dans l'une des branches et le liquide vers lequel se fait la dialyse, dans l'autre branche du tube. Une agitation verticale équivalente est réalisée mécaniquement dans chacune des deux branches.

Des expériences préliminaires permettent d'étudier les causes d'erreurs et les résultats seront la résultante d'essais simultanés réalisés dans des conditions identiques. Lors de ces expériences portant sur la dialyse de la novocaïne, il est d'abord constaté qu'il y a passage concomitant et en proportions équivalentes de la base et du chlore. Cette constatation vient à l'appui de la théorie d'après laquelle l'activité pharmacodynamique d'un sel d'alcaloïde appartient au sel tout entier et non pas à la base alcaloïdique seule. L'addition de NaCl ou de HCl diminue nettement la quantité de base alcaloïdique ayant traversé. Si l'on admet, comme probable, un recul d'ionisation, il semble qu'on puisse conclure

que les molécules passent bien mais néanmoins moins vite que les ions. Par contre, l'addition de soude provoquant une libération de l'alcaloïde base ne modifie guère le passage à travers la membrane. L'explication de l'activation de l'action pharmacodynamique par alcalinisation n'est pas trouvée par ce procédé.

1^o Comparaison de la rapidité de passage de la Novocaïne base à partir des différents sels.

L'ordre suivant lequel les sels peuvent être classés d'après l'ordre de rapidité de passage décroissante permet le classement en trois groupes :

a) Chlorhydrate.

b) Benzoate, phénylacétate, phénylpropionate, isobutyrate.

c) Tartrate, citrate, gluconate.

On retrouve ainsi les trois groupes de sels déjà signalés dans les recherches exposées précédemment, et l'on constate en outre que le sel d'acide minéral occupe ici encore une place privilégiée comme dans l'étude de la diffusion en eau libre.

2^o Comparaison des résultats obtenus avec les chlorhydrates des différentes bases anesthésiques locales.

L'ordre de passage, du plus rapide au plus lent, est le suivant : percaïne, cocaïne, stovaïne, novocaïne.

Si cet ordre est à peu près le même que celui qui était trouvé par l'examen des propriétés anesthésiques sur la cornée du lapin, il n'est pas celui des poids moléculaires.

Il semble que l'on peut conclure en examinant les formules de ces différentes bases que :

- les doubles chaînes cycliques de la percaïne et de la cocaïne semblent plutôt favoriser qu'entraver le passage ;
- la constitution de l'acide esthérifiant la fonction alcool

des amino-alcools, bases de la novocaïne et de la stovaïne, semble jouer un rôle important ;

— La fonction amine libre de l'acide paraaminobenzoïque entrant dans la constitution moléculaire de la novocaïne pourrait en partie être la cause de la lenteur particulière du passage de cet anesthésique local.

V) Étude de l'adsorption par le charbon des divers sels de paraaminobenzoyldiéthylaminoéthanol.

Au cours de travaux préliminaires, (75, 76), J. Régnier et ses collaborateurs, R. David et Philippe Jean, étudient l'adsorption du Chlorhydrate de paraaminobenzoyldiéthylaminoéthanol par le charbon et les modalités de cette adsorption en fonction du temps de contact et de la concentration des solutions.

La technique consiste à mettre une solution de concentration connue en présence de charbon et, après un temps de contact variable, à doser les quantités de base et d'acide restant libres dans la solution après filtration.

Les auteurs arrivent d'abord à cette conclusion que le phénomène se trouve pratiquement terminé en deux heures et que, malgré une dissociation hydrolytique en molécules acides ou basiques, ou en ions, tout semble à peu près se passer comme si la molécule saline était fixée dans son entier par le charbon. En outre, les fixations, par le charbon végétal purifié, de la base et de l'acide du chlorhydrate de paraaminobenzoyldiéthylaminoéthanol se font chacun par un processus d'adsorption qui, s'il ne correspond pas entièrement à celui, classique, de Freundlich, lui ressemble tout au moins pendant la première et la plus grande partie de son cours.

Les auteurs comparent ensuite les fixations par le char-

bon, des différents sels du paraaminobenzoyldiéthylaminoéthanol : Chlorhydrate, Citrate, Phénylpropionate (77). Pour les trois sels, les expériences sont faites suivant la même technique, dans des conditions analogues de température, de matériel, et les solutions, de concentrations équivalentes, sont amenées toutes à un même pH variant entre 5,2 et 5,5. Les causes d'erreur pouvant provenir du jeu des tensioactivités sont évitées par l'agitation vive et régulière des mélanges de solutions salines et de charbon.

Cette étude permet de conclure que :

La fixation de la base paraaminobenzoyldiéthylaminoéthanol se fait par le même processus à partir de ses divers sels : chlorhydrate, citrate ou phénylpropionate. Les coefficients caractéristiques de l'adsorption de la base sont voisins et les différences constatées sont telles, qu'elles peuvent être imputées aux erreurs d'expérience.

En résumé, la conclusion qui est à retenir de ce travail est que, dans les conditions d'expérience, d'une part, le sel se fixe dans son entier, d'autre part, il ne semble pas y avoir de différences nettes entre l'adsorption de la base par le charbon à partir des trois sortes de sel.

CHAPITRE IV

ESSAIS CLINIQUES UTILISANT LES SELS ORGANIQUES D'ANESTHÉSQUES LOCAUX ET DE MORPHINE

L'intérêt de l'étude des propriétés pharmacologiques et physico-chimiques des différents sels alcaloïdiques que nous venons d'exposer est sanctionné par l'application de ces nouveaux corps à la clinique.

L'étude clinique fut entreprise d'abord dans divers services hospitaliers où le contrôle des différences d'action est plus facilement réalisable, puis la mise au point industrielle des solutions nouvelles permit rapidement une application généralisée. Actuellement, l'utilisation des différents sels est passée dans la pratique courante de la médecine journalière.

Les essais cliniques furent effectués, d'une part, sur les sels d'anesthésiques locaux, d'autre part, sur les sels de morphine.

I) Essais cliniques des sels d'anesthésiques locaux.

Parmi les différents sels étudiés, un choix fut fait pour trouver ceux qui peuvent présenter en même temps les qualités suivantes : bonne activité anesthésique, conservation de cette activité après chauffage et vieillissement, faible toxicité, absence de pouvoir irritant sur les tissus, bonne solubilité dans l'eau.

J. Régnier a été ainsi amené à choisir pour l'utilisation clinique : le phénylpropionate β et l'isobutyrate de paraaminobenzoyldiéthylaminoéthanol, réservant de préférence le second pour les utilisations ophtalmologiques en raison du fait que son application sur l'œil ne produit aucune irritation locale.

Rappelons que le phénylpropionate se montre 18 fois plus actif que la novocaïne ordinaire avant stérilisation. Après stérilisation et vieillissement, la différence est encore plus grande, puisque la novocaïne ordinaire s'altère facilement au chauffage et au vieillissement. J. Régnier avait pensé en outre que le phénylpropionate serait susceptible de donner de bons résultats en injection intra-rachidienne en présence du liquide céphalo-rachidien, peu chargé en albumine et peu chargé en sels.

De son côté, l'isobutyrate de paraaminobenzoyldiéthylaminoéthanol présente une activité égale à 18 fois, puis à 14 fois, celle de la novocaïne ordinaire avant et après stérilisation. Sa conservation au vieillissement est également bonne.

La toxicité de ces deux sels étant très sensiblement la même que celle de la novocaïne, l'augmentation du pouvoir anesthésique est donc obtenue sans augmentation du pouvoir toxique.

Les solutions préparées pour l'utilisation clinique sont les suivantes :

a) Pour le phénylpropionate β de paraaminobenzoyldiéthylaminoéthanol :

— des solutions aqueuses à 0,50 % pour les injections dans les tissus,

5 % pour les injections intra-rachidiennes,

15 et 25 % pour les anesthésies par badigeonnage des voies respiratoires.

— une solution visqueuse destinée à remplacer le mélange de Bonain contenant pour 10 grammes : 3,33 de phénylpro-

pionate. 3,33 d'isoeugénol, 3,33 de menthol, pour les besoins de l'oto-rhino-laryngologie.

b) Pour l'isobutyrate de paraaminobenzoyldiéthylaminoéthanol : des solutions aqueuses à 5 % pour les anesthésies oculaires.

Signalons que ces solutions ont une teneur en base anesthésique équivalente à seulement 29 % de celle qu'ont les solutions de novocaïne ordinaire de même titre en sel.

Signalons, en outre, que dans bien des cas, les résultats sont difficiles à mettre très nettement en évidence en raison du fait que, souvent, l'anesthésique local est utilisé très largement, à des doses très supérieures à celles qui seraient strictement nécessaires pour obtenir l'effet recherché.

Les essais cliniques ont été exposés dans une publication de la Société d'Anesthésie (83) et nous relatons ici les principaux résultats rapportés par les divers Professeurs et Médecins, Chefs de service.

Observation de M. PETIT-DUTAILLIS : Emploi des solutions de phénylpropionate β de paraaminobenzoyldiéthylaminoéthanol.

« J'ai essayé, en particulier en chirurgie nerveuse, les deux solutions de mon collègue et ami M. Régnier : la solution faible et la solution forte.

« Pour ce qui est de la solution faible, je dois reconnaître qu'elle ne semble pas présenter un gros avantage pour nous sur les solutions de novocaïne. Je dirais même que nous demandons, nous, en neuro-chirurgie, une anesthésie régionale qui puisse durer longtemps, et c'est un des inconvénients de cette solution faible que propose M. Régnier, de donner une anesthésie moins prolongée que la novocaïne ordinaire.

« Par contre, je crois qu'il est d'un gros intérêt pour nous de connaître les solutions fortes. Il y a, en effet, deux cir-

constances où il est très important, en ce qui nous concerne, d'avoir sous la main des solutions fortes agissant par contact, dont l'action soit prolongée, surtout quand on opère sur la moelle épinière, ou dans les interventions pour névralgie faciale par voie temporale, spécialement chez les individus âgés. L'opération sous anesthésie régionale donne dans ce cas des suites incontestablement plus simples qu'avec l'anesthésie générale.

« Pour ce qui est des tumeurs de la moelle, j'ai pu opérer, grâce à l'anesthésique que nous a indiqué M. Régnier, des tumeurs situées en pleine région cervicale. Dans quatre cas où la véritable rachianesthésie présentait un réel danger pour les malades, j'ai pu ainsi opérer avec cet anesthésique en toute sécurité. C'est là pour nous un très gros avantage, car jamais avec une solution de novocaïne ordinaire, je n'aurais pu le faire. Dans ces cas, j'ai pu intervenir en toute sécurité pour des tumeurs de la moelle, sans aucune espèce d'inconvénients du côté du bulbe, sans aucune réaction : c'est donc là un réel progrès.

« J'ajouterai encore que j'ai pu également faire une cordotomie cervicale haute, c'est-à-dire portant sur le premier segment cervical, au contact même du bulbe, en anesthésiant localement avec un tampon imbibé de solution à 5 % du produit de M. Régnier. Le malade n'a présenté aucune réaction et je n'ai pas observé le moindre inconvénient.

« De même, pour la névralgie du trijumeau, quand on opère par voie temporale et qu'il est nécessaire d'intervenir sous anesthésie régionale, il faut avoir un anesthésique concentré qu'on applique localement, grâce à un tampon placé au contact de la dure-mère et du nerf au moment où l'on arrive sur le nerf maxillaire inférieur et sur le ganglion, et aussi au moment où l'on sectionne la racine. Il est absolument indispensable dans ce cas de pouvoir anesthésier directement cette racine ; or, on est là dans l'espace sous-arachnoïdien, au contact du plancher du 3^e ventricule et on a

besoin d'avoir à sa disposition un anesthésique inoffensif. Avec la solution de M. Régnier, on opère avec la plus grande sécurité et l'anesthésie est parfaite ».

Observation de M. LENORMANT : Emploi des solutions de phénylpropionate β de paraaminobenzoyldiéthylaminoéthanol.

« Mon expérience ne porte que sur 25 cas qui se répartissent en trois séries.

« 1^o Du milieu de juillet au 6 août, il a été fait 9 rachianesthésies (8 chez des femmes, 1 chez l'homme). D'accord avec Régnier, nous avons réduit la dose habituellement employée lorsqu'on utilise les solutions courantes de novocaïne, la limitant à 2 ou 2,5 cc. et n'atteignant 3 cc. que pour une opération de Wertheim. Les interventions pratiquées sous cette anesthésie ont porté 6 fois sur l'abdomen et le bassin (le plus souvent hystérectomies), 2 fois sur le périnée et le col utérin, 1 fois sur le membre inférieur (fracture du calcanéum). Dans 8 cas sur 9, l'anesthésie fut parfaite, en tous points. Dans un seul cas (hystérectomie pour salpingite, dose injectée : 2,5 cc.), l'anesthésie, excellente au début, disparut vers la 35^e minute et il fallut donner de l'éther pour achever l'opération.

« 2^o Au début d'octobre, j'ai fait 5 nouveaux essais (4 femmes et 1 homme) avec les ampoules qui m'avaient été remises 4 mois auparavant ; quelques-unes, dont le contenu avait pris une coloration jaune, ont été écartées de parti-pris. Les doses employées ont été les mêmes que dans la série précédente.

« Les 5 interventions faites sous cette anesthésie concernaient 4 laparotomies gynécologiques et 1 résection du genou. Les résultats ont été moins constants que dans la série précédente : 2 fois, anesthésie parfaite, avec 2 cc. ou 2,5 cc. (en particulier la résection du genou) — 2 anesthésies insuffisantes en durée, ayant nécessité l'administration

d'éther à la fin de l'intervention, — enfin, un échec complet, malgré une injection de 3 cc.

« 3^o Régnier m'ayant alors fourni un stock de nouvelles ampoules, j'ai fait encore 11 rachianesthésies, toutes chez des femmes, en augmentant un peu les doses injectées (3 ou 3,5 cc. pour les opérations abdominales, et 2,5 cc. pour les opérations périnéales).

« Les interventions pratiquées ont été 8 laparotomies gynécologiques, 1 opération pour prolapsus, 1 opération par voie vésicale pour fistule vésico-vaginale, 1 colectomie pour cancer du colon pelvien. Dans 10 cas (sur 11), l'anesthésie a été parfaite ; à noter seulement que 2 malades ont présenté quelques nausées au début de l'intervention, mais ces malades avaient été insuffisamment préparées. Le seul cas où il a fallu compléter la rachi-anesthésie par l'administration d'éther ne peut être porté au passif de la méthode : il s'agissait, en effet, d'une intervention anormalement longue, pour cancer utérin : l'anesthésie a été excellente pendant la première heure, mais l'intervention s'étant prolongée, il a fallu compléter par quelques inhalations d'éther ».

Observation de M DESMAREST : Emploi des solutions de phénylpropionate de paraaminobenzoyldiéthylaminoéthanol.

« Fidèle à l'anesthésie au protoxyde d'azote, j'emploie peu dans les opérations mineures, l'anesthésie locale. Toutefois, j'ai, sur un certain nombre de malades, fait usage de la solution préparée par M. Régnier et j'ai obtenu dans tous les cas une anesthésie parfaite. L'observation suivante est particulièrement démonstrative : . . . »

« Il y a quelques mois, j'ai pratiqué une cholécystectomie chez une femme obèse de 70 ans, emphysémateuse, légèrement hyperglycémique, présentant une fistule biliaires datant de deux ans. L'existence d'une hypertension importante contre-indiquait le protoxyde d'azote. Bien que la malade

fut pusillanime, l'opération put être conduite sans aucune souffrance et sans aucun malaise. En effet, avec la solution de M. Régnier, je n'ai jamais observé ni tendances syncopales, ni sueurs profuses.

« Je veux insister sur quelques points :

« 1^o La moindre quantité de la substance anesthésiante nécessaire pour obtenir une analgésie complète.

« 2^o L'absence de réaction locale au niveau des tissus infiltrés, en particulier, l'intégrité des bords de la suture cutanée. On sait combien fréquemment on observe après l'injection intra-dermique d'une substance analgésiante, une petite tendance à la nécrose superficielle des deux lèvres de la plaie au niveau de la ligne de suture. C'est une des raisons qui m'avait fait autrefois abandonner, en particulier dans les appendicites à froid, l'anesthésie locale, parce que j'obtenais trop souvent une cicatrice plus apparente et plus disgracieuse.

« En un mot, la solution apportée aujourd'hui par M. Régnier est celle à qui je donne désormais la préférence ».

Observation de M. BOUCHET : Emploi des solutions de phénylpropionate de paraaminobenzoyldiéthylaminoéthanol.

« J'utilise depuis plus d'un an à l'hôpital Ambroise Paré, la solution anesthésique du pharmacien-chef, M. Régnier. J'ai essayé des solutions de titre très divers pour m'arrêter à deux solutions, celle à 15 %, celle à 25 %. La solution à 15 % remplace la cocaïne à 5 %, la solution à 25 % remplace la cocaïne à 10 %. Au point de vue anesthésique, il n'y a pas de grande différence d'action entre ces deux produits, toutefois, l'anesthésique de Régnier agit plus rapidement et faiblit plus rapidement. Si l'on désire une action constrictive, on doit ajouter à la solution quelques gouttes d'adrénaline.

« Deux points particuliers me paraissent à signaler : l'utilisation de ces solutions anesthésiantes dans la broncho-

œsophagoscopie, d'une part, d'autre part, son utilisation sous la forme d'un liquide comparable au liquide de Bonain.

« Pour la broncho-œsophagoscopie, je me sers de la solution à 15 %, je l'utilise suivant la technique décrite par Hicguet, c'est-à-dire malade assis, tête renversée en arrière tenant lui-même sa langue fortement attirée en dehors. On verse la solution dans l'une des fosses nasales, 5 ou 6 gouttes à la fois pour débiter, 1/2 cc. à la fin quand le réflexe tussigène du larynx semble s'apaiser. La quantité de solution à instiller de cette façon atteint 6 à 8 cc. L'anesthésie est bonne et je n'ai pas observé d'incidents. La solution de Régnier constitue ici un progrès, car les solutions de cocaïne dont je me servais auparavant devaient être contrôlées de très près et constituaient malgré tout une menace ennuyeuse. On peut, au contraire, utiliser la solution de Régnier à 15 % sans être obligé de vérifier constamment la quantité dont on s'est déjà servi.

« Le mélange de Bonain nous est souvent extrêmement précieux (paracentèse du tympan, ponction du sinus maxillaire), mais constitue un produit extrêmement toxique puisqu'il contient à parties égales : cocaïne, menthol et phénol. Avec lui on a souvent de petits malaises, tendance syncopale, nausées. Régnier a réalisé un produit analogue au Bonain, sirupeux, adhérent bien, d'un très gros pouvoir anesthésiant, qui permet les diverses manœuvres exécutées auparavant avec le Bonain. Cette utilisation spéciale me paraît devoir être retenue, car elle apporte la suppression des inconvénients du mélange de Bonain en conservant sa puissance d'anesthésie ».

Observation de M. de SÈZE :

M. de Sèze a essayé les solutions de Régnier en injections anesthésiques dans le traitement de périarthrites. Il a traité 26 cas d'algies rhumatismales diverses par l'emploi de solu-

tions de phénylpropionate à 1/200, utilisant soit la solution pure, soit, dans la grande majorité des cas et pour obtenir un résultat plus durable, la solution associée à des produits iodés et soufrés. Les résultats obtenus ont paru non seulement égaux, mais très souvent supérieurs à ceux qui étaient obtenus antérieurement en employant d'autres solutions anesthésiques. M. de Sèze souligne surtout « la tolérance parfaite de tous ses malades à l'égard de l'injection anesthésiante », les doses injectées variant de 20 à 50 cc. et même davantage en une même séance. Il n'a jamais été observé de symptômes de cocaïnisme aigu, fréquemment observés avec une même quantité de solution de novocaïne à 1/200.

Observations de M. MONBRUN et M. JOURDY sur l'utilisation du phénylpropionate et de l'isobutyrate de paraaminobenzoyldiéthylaminoéthanol en ophtalmologie (32).

Le phénylpropionate en solution à 2 % et à 4 % a dû être abandonné pour les anesthésies par instillation malgré que l'anesthésie obtenue soit parfaite. Les premières gouttes du collyre produisent une cuisson désagréable accompagnée de vaso-dilatation conjonctivale. Par contre, en injection (solution à 2 %) le phénylpropionate a donné satisfaction pour les anesthésies palpébrales, orbitaires ou sous-conjonctivales. L'anesthésie est réalisée grâce à une injection moins abondante et l'anesthésique est plus rapidement éliminé par l'opéré.

L'isobutyrate en solution à 5 % présente de gros avantages pour les anesthésies réalisées par simple instillation. Il ne se produit aucune irritation locale et l'action anesthésique est plus rapidement obtenue qu'avec le chlorhydrate de cocaïne. Elle est suffisante au bout de une minute et demie. L'isobutyrate n'a aucun effet sur la pupille ou sur les vaisseaux. Il ne se produit ni mydriase, ni vaso-constriction, ni variation de la tension intra-oculaire, qu'il s'agisse d'un œil normal ou d'un œil hypertendu. D'autre part,

l'anesthésie de l'isobutyrate disparaît plus rapidement que celle de la cocaïne, sans que l'on observe jamais de desquamation épithéliale de la cornée, fréquente après l'ins-tillation de cocaïne.

Les auteurs tirent de leurs observations la conclusion que l'isobutyrate remplace avantageusement le chlorhydrate de cocaïne dans les formules de collyres antiseptiques doulou-reux. Cet avantage est particulièrement appréciable lorsque l'usage d'un tel collyre doit être fréquent et prolongé et ils associent l'isobutyrate au sulfate de zinc.

La valeur des résultats obtenus par le gluconate de mor-phine en injections sous-cutanées a modifié quelque peu les applications cliniques des sels d'anesthésiques locaux.

En effet, depuis plusieurs années, le gluconate de « novo-caïne » a été substitué au phénylpropionate dans tous les cas d'administration profonde. On a ainsi obtenu une nette pro-longation de l'action anesthésique et la disparition de quelques inconvénients.

II) Essais cliniques des sels organiques de morphine.

En vue de l'application clinique, Régnier préconisa parti-culièrement deux sels : le phénylpropionate dans le cas où une action rapide mais passagère serait nécessaire, le gluco-nate pour les cas les plus nombreux où une action prolongée serait désirable.

Les premières observations cliniques se sont montrées tout à fait favorables à leur emploi et ces préparations sont actuellement passées dans la pratique courante. Nous avons, pour la clarté de l'exposé, divisé ces observations en deux catégories, d'une part, celles dans lesquelles la morphine est utilisée seule, d'autre part, celles dans lesquelles la morphine est utilisée en association avec d'autres alcaloïdes.

1) *Essais cliniques des sels de morphine utilisés seuls.*

Observation de P. BOURGEOIS : Utilisation du gluconate et du phénylpropionate de morphine chez les tuberculeux (6).

Cette expérimentation présente l'intérêt de porter sur un très grand nombre de cas, la quantité de sels utilisés étant d'environ 700 cg. se répartissant en 100 cg. de phénylpropionate, 300 cg. de gluconate, 300 cg. de mélange de gluconate et de phénylpropionate.

Les résultats observés sont les suivants :

Chez les dyspnéiques :

Les meilleurs résultats sont obtenus avec le mélange des deux sels ; des résultats un peu inférieurs sont dus au gluconate seul, enfin le phénylpropionate seul donne des résultats nettement inférieurs. Ce dernier sel produit des effets très rapides : en 10 à 15 minutes, mais cette rapidité d'action est suivie d'un épuisement rapide : une heure environ. Par contre, le mélange des deux sels donne des résultats très nettement supérieurs à ceux qui sont dus au chlorhydrate.

Chez les opérés :

L'injection de gluconate ou du mélange des deux sels, par la modération et la durée de son action, présente de réels avantages. Injecté la veille de l'intervention et aussitôt celle-ci, le gluconate détermine un état de calme préopératoire, l'interruption des douleurs post-opératoires et une sensation de bien-être chez l'opéré, différente de l'euphorie réelle du chlorhydrate de morphine, sans toutefois déterminer de somnolence. Le phénylpropionate apporte une aide efficace au moment de l'anesthésie, chez les sujets qui éprouvent de la difficulté à s'endormir et pour lesquels l'anesthésiste serait obligé d'administrer des doses dangereuses pour un tuberculeux. L'injection de 2 centigrammes de phénylpropionate détermine dans les cinq minutes qui

suivent, un état de détente tel que des doses minimales du narcotique suffisent à entretenir le sommeil artificiel.

Chez les algiques :

Le gluconate donne également les meilleurs résultats. Son action peut se prolonger jusqu'à 18 heures. P. Bourgeois cite, à l'appui, le cas d'une malade atteinte de cystite tuberculeuse et de cancer du rectum chez laquelle 4 centigrammes d'héroïne étaient nécessaires pour la maintenir au calme et qui a obtenu une sédation nette de ses troubles douloureux avec 2 centigrammes de gluconate par 24 heures.

Observations de Paul JACQUET et Pierre MAURY (19)

L'utilisation a été essayée sur plus de 80 malades, pour la plupart de grands douloureux, tuberculeux ou cancéreux intraitables. Les sels ont été administrés en injections sous-cutanées à partir de solutions dont 1 cc. équivalait à 0 gr.01 de chlorhydrate de morphine. Ces malades avaient déjà reçu plusieurs injections de chlorhydrate et la comparaison a donc pu être établie.

— Action sur le système nerveux central :

P. Jacquet et P. Maury ont retrouvé à peu près inchangée la précieuse action de la morphine : diminution des sensations cutanées et des impressions douloureuses, atteinte des centres psychiques, mais avec absence de phase d'excitation ou d'agitation, impression de somnolence et de pesanteur musculaire, sensation de bien-être. Cette dernière sensation n'avait pas été signalée auparavant par les malades après des injections de chlorhydrate.

Certains malades insomniaques qui refusaient le chlorhydrate se sont très bien trouvés du phénylpropionate et du gluconate et ont retrouvé le sommeil.

— Action sur l'appareil respiratoire :

Même résultat sensiblement qu'avec le chlorhydrate : augmentation de l'amplitude accompagnée d'une diminu-

tion du nombre des mouvements respiratoires, diminution des facteurs pathologiques toux et dyspnée. Le citrate et le gluconate ont une action anti-dyspnéique plus intense et plus prolongée dans les cas de dyspnée persistante.

— Sur le tube digestif, aucune intolérance n'a été remarquée ; une malade a vu disparaître ses vomissements lorsque le gluconate et le phénylpropionate ont été substitués au chlorhydrate.

— Aucune altération de l'élimination urinaire.

— Rapidité, durée et régularité de l'action. Par voie sous-cutanée :

Le citrate de morphine, un peu douloureux, a une action qui débute en 15 minutes, est nette en 20 minutes et a une durée qui dépasse 7 heures. Toutefois, son action qui est un peu irrégulière, semble se produire par ondes successives.

Gluconate de morphine : début de l'action en 12 minutes, effet net en 20 minutes. La durée de son action dépasse 7 heures, mais cette action est plus régulière que celle du citrate.

Phénylpropionate de morphine : début de l'action en 12 minutes, effet net en 20 minutes, son action ne dure que 4 heures. En résumé, les auteurs ne trouvent pas d'action nouvelle mais constatent une moindre proportion des phénomènes d'intolérance et la possibilité d'agir sur la rapidité et la durée d'action de la morphine en faisant varier la « densité » de cette action :

en partant d'une intensité faible pour obtenir un effet prolongé : gluconate, citrate.

en partant d'une intensité notable pour obtenir un effet rapide : phénylpropionate.

Observation de Pierre-Emile ROBERT (96) :

Les sels de morphine ont été également administrés chez des tuberculeux pulmonaires.

Le gluconate de morphine, par son action lente, permet

une cure régulière et continue par la morphine. L'absence de troubles digestifs, de malaises nerveux, d'action hypnotique ou convulsivante favorise cette cure.

P. E. Robert cite deux observations de tuberculeux cavitaires évolutifs traités par des injections de gluconate de morphine et les observations qu'il a recueillies lui permettent deux remarques :

1) Effet symptomatique parfait analgésique, calmant, eupnéique.

2) Effet général avec relèvement incontestable de l'état du malade.

« Peut-être n'est-ce que la simple conséquence d'une amélioration fonctionnelle, mais on peut se demander si l'organisme ne bénéficie pas d'une mise au repos par suite du ralentissement des oxydations et du métabolisme. Le poumon, plus que tout organe, participe à ce repos puisque le débit respiratoire diminue de moitié ».

Etude des effets des sels organiques de morphine sur la fonction rénale :

Cette étude a été faite dans les services de M. le Professeur Clerc et de M. le Professeur Agrégé Moreau par Claude Macrez qui a rassemblé ses observations dans sa thèse de Doctorat en 1937 (30).

Macrez a étudié l'influence de la morphine non pas tant sur le rein lui-même que sur la diurèse et la dépuration urinaire globale. Les observations sont faites sur des cardiaques bien classés et bien stabilisés chez lesquels la morphine était prescrite de façon systématique et à un moment où tout fait nouveau pouvait lui être attribué sans conteste.

Le fonctionnement rénal est apprécié par des épreuves successives diversement ordonnées, les unes en l'absence de morphine servent de témoins, les autres, après injection de morphine. Les recherches portent sur l'élimination de l'eau,

l'élimination de l'urée, l'élimination des chlorures. Finalement, l'enquête est complétée par l'étude de l'influence de la morphine sur l'action des médicaments employés chez les cardiaques pour leurs vertus diurétiques.

L'auteur a étudié de cette façon l'action du chlorhydrate de morphine surtout, mais a ébauché également l'étude de l'action du gluconate.

Parmi les nombreuses observations citées dans ce travail, nous retenons celles dans lesquelles les malades ont été traités par le gluconate de morphine.

Observation XXII :

Il s'agit d'un sujet de 71 ans athéromateux hyperazotémique ayant un déficit rénal prouvé par une constante d'Ambard élevée et une faible élimination de phénolsulfonéphtaleine. L'épreuve de Rehberg indique un défaut marqué de filtration glomérulaire 31,35 cc. par minute au lieu de 110 cc., et un défaut plus discret de réabsorption tubulaire : 31,2 % pour l'urée au lieu de 44 %. Deux centigrammes de gluconate de morphine n'ont pas réduit la diurèse dans les heures suivantes (100 cc. au lieu de 90 cc. en 1 heure) ; ils n'ont pas modifié la constante d'Ambard et n'ont qu'à peine diminué le coefficient de Van Slyke ; ils ont nettement réduit la filtration glomérulaire (21,38 cc. au lieu de 31,35 cc. par minute). Pour la réabsorption de l'urée, les calculs conduisent à un résultat négatif inadmissible. Ce résultat incompatible avec la théorie tient sans doute à la marge d'incertitude des dosages de créatinine dans l'urine.

Dans la partie expérimentale de sa thèse, Macrez étudie sur le chien les effets du phénylpropionate de morphine comparés à ceux du chlorhydrate.

Chien N.

L'auteur constate que le rein diminue nettement de volume avec le chlorhydrate alors qu'il tend plutôt à se dilater

avec le phénylpropionate. Aucun fléchissement immédiat de la pression artérielle à la suite des injections. La rate se contracte plus rapidement avec le phénylpropionate qu'avec le chlorhydrate et sans dilatation préalable. Les deux sels sont apparus divergents dans leur action sur la diurèse. L'oligurie a été nulle à la suite du phénylpropionate et ne se produisit nettement que sous l'influence du chlorhydrate. Les doses répétées de morphine instituèrent un effondrement tensionnel progressif avec anurie durable qui résista à la théophylline et à l'injection d'eau.

Chien O.

Chien robuste à débit urinaire anormalement abondant sur lequel la morphine a produit des effets modérés.

A la dose de 1 milligramme par kilo le phénylpropionate n'a pas modifié le volume du rein tandis que le chlorhydrate avait produit une constriction nette longue de 1 minute.

A la dose de 3 milligrammes par kilo le phénylpropionate a réduit franchement le volume du rein et diminué la sécrétion urinaire ; il n'a toutefois pas provoqué le blocage brutal et l'anurie durable qui suivent habituellement l'injection de doses équivalentes de chlorhydrate.

En terminant son travail, l'auteur déclare que sans être encore autorisé à tirer de ses expériences aucune conclusion, elles laissent entrevoir que le gluconate et le phénylpropionate de morphine n'ont pas, sur l'appareil rénal, une action radicalement différente de celle du chlorhydrate, mais peut-être plus discrète.

Applications obstétricales du phénylpropionate de morphine :

Le phénylpropionate de morphine a été étudié relativement à son action sur la contraction utérine pendant l'accouchement par Z. M. Pezzini dans le service du Professeur Vignes (34). L'auteur examine l'influence de ce sel sur la

marche générale de l'accouchement, les douleurs, le rythme, la durée et la force des contractions utérines, se basant sur le fait que le phénylpropionate, moins toxique que le chlorhydrate de morphine avait une action plus rapide.

L'auteur s'est placé dans les conditions les plus normales, femme à terme, ayant un fœtus normal, la présentation étant également normale. La dilatation petite paume étant atteinte, les contractions utérines sont mesurées avec l'utéro-tensiomètre V. L. L. et après rupture artificielle des membranes, il procède à l'examen des variations produites par l'injection de phénylpropionate de morphine.

Une première injection de 1 cc. est faite immédiatement.

Une deuxième injection de 1 cc. est faite 30 à 45 minutes après.

Les contractions utérines sont enregistrées pendant cette période.

Les constatations faites par Pezzini sont les suivantes :

L'action est perçue 10 à 15 minutes après l'injection, temps comparable à celui qui est nécessaire à l'action du chlorhydrate.

Le phénylpropionate produit une hausse du maxima et une baisse du minima de la contraction. Ces deux phénomènes semblent être conséquence l'un de l'autre, la hausse du maximum étant expliquée par un repos plus complet du muscle pendant la période de détente séparant deux contractions. Au point de vue douleur, il semble qu'il y ait élévation de la ligne de Polaillon. Sur la marche de l'accouchement, les remarques suivantes sont à relever : l'accouchement s'effectue calmement ; contrairement à ce qui se passe après administration de chlorhydrate de morphine, il n'y a qu'une obnubilation légère, crépusculaire, n'empêchant pas la parturiente d'effectuer des poussées efficaces et tempêtes. Il n'y a pas de signes toxiques alors que le chlorhydrate provoque parfois des vomissements. La période de dilata-

tion est raccourcie et peu douloureuse. L'expulsion du fœtus est facilitée et améliorée par suite de l'augmentation de la souplesse périnéale. Pas d'action nocive sur le fœtus ; dans aucun cas, on n'a eu à recourir à des manœuvres de réanimation, contrairement à ce qui se produit souvent après injection de chlorhydrate. Enfin, la délivrance s'effectue de façon normale.

2) *Essais cliniques d'associations alcaloïdiques
comprenant les sels organiques de morphine*

Le phénylpropionate de morphine, associé au phénylpropionate d'éphédrine et au bromhydrate de scopolamine dans la formule suivante :

Phénylpropionate de Morphine, 0,01
(titre exprimé en Chlorhydrate)

Phénylpropionate d'Éphédrine, 0,025
(titre exprimé en Chlorhydrate)

Bromhydrate de Scopolamine, 0,0005 pour 1 cc.

a été étudié au point de vue de son utilisation pré-anesthésique dans la thèse de Doctorat en Médecine de J. Bruneau (7).

L'action sédative de la morphine, moins toxique sous la forme de sel organique, renforce les effets hypnotiques de la scopolamine, et l'éphédrine agit comme sympatho-mimétique donnant de la vaso-constriction et de l'hypertension. Il y a potentialisation des effets sédatifs des deux alcaloïdes dont les inconvénients au point de vue respiratoire sont contrebalancés par l'effet excitant de l'éphédrine sur le centre respiratoire bulbaire.

Les injections du mélange des trois alcaloïdes sont faites par voie sous-cutanée, 1 cc. deux heures avant l'opération, répété une heure après. Les cas d'urgence peuvent justifier la voie intra-veineuse, à la dose de 6 millimètres cubes, in-

jectés par fractions de 1 millimètre cube toutes les 30 secondes.

Environ 1/2 heure après la première injection, le malade devient peu à peu indifférent et tombe dans une somnolence rappelant le sommeil physiologique ; parfois, la 2^e injection ne semble pas perçue par le malade. Peu à peu, la narcose se complète et l'examen du sujet montre le facies rosé, une respiration ralentie mais régulière, un pouls bien frappé mais accéléré allant jusque 120 à la minute. Le malade peut, au contraire, rester conscient mais demeure généralement insensible.

Au point de vue opératoire, le malade ne pousse pas, l'hémostase ne présente aucune difficulté et la tension artérielle est légèrement augmentée.

L'emploi du mélange présente également de grands avantages au point de vue post-opératoire, les complications pulmonaires étant moins à craindre, les vomissements étant tout à fait exceptionnels ; l'anurie, si elle se présente, n'est que transitoire et la tension artérielle retombe à la normale dans les deux heures qui suivent l'intervention. Quelquefois, au cours de l'intervention, quelques réflexes douloureux se manifestent, mais ils sont en général d'origine médullaire, le psychisme n'étant pas atteint, car le sujet ne se souvient pas de cet incident à son réveil qui a lieu progressivement dans un laps de temps variant de 2 à 5 heures après l'intervention.

J. Bruneau préconise et met en évidence les avantages des associations du mélange Morphine-Scopolamine-Ephédrine avec l'anesthésie locale, l'anesthésie générale et la rachianesthésie. Outre son peu de toxicité, l'injection du mélange des trois alcaloïdes dissipe l'angoisse et l'inquiétude du malade avant l'opération, permet une plus large application de l'anesthésie locale ou une diminution très importante de la dose d'anesthésique général. Les suites de la rachianesthésie sont améliorées par la présence d'éphédrine combat-

tant l'hypotension et l'opéré, sous l'action des sédatifs, reste somnolent, ne se plaignant pas de céphalée. Les inconvénients semblent surtout dus à la variation de susceptibilités individuelles ne permettant pas un dosage uniforme et pré-établi. Il y a plus d'insuccès par dose insuffisante que d'accidents par excès.

Enfin, pour la chirurgie de guerre, l'anesthésie obtenue, en relevant la tension artérielle doit rendre de grands services pour les blessés shockés. Elle a été proposée avec anesthésie locale complémentaire comme une des rares méthodes applicables aux blessés gazés.

CONCLUSIONS

I. — Dans ce travail, nous avons exposé l'ensemble des recherches qui ont amené J. Régnier et ses collaborateurs à une conception nouvelle du mécanisme de l'action pharmacodynamique des sels d'alcaloïdes.

Nous avons montré que les anciennes conceptions classiques suivant lesquelles l'alcaloïde agit, soit à l'état d'ion, soit à l'état de base libérée par hydrolyse, ne tiennent pas suffisamment compte de la nature de l'acide combiné. Il en résulte, que, jusqu'à présent, ce sont surtout les sels minéraux les plus faciles à préparer et généralement les plus stables et les plus solubles dans l'eau qui ont été proposés pour l'emploi thérapeutique. Quelques sels d'acides organiques faibles ont cependant été envisagés dans le but d'obtenir en solution aqueuse la libération d'une quantité de base plus grande, par hydrolyse de ces sels.

Les travaux rapportés ici montrent, par contre, la part importante que les acides combinés aux alcaloïdes jouent dans l'activité pharmacodynamique de ceux-ci. Certes, c'est toujours l'alcaloïde qui apporte la propriété fondamentale : anesthésie locale pour la cocaïne et le paraaminobenzoyldiéthylaminoéthanol, analgésie pour la morphine, mais le fait que, dans la cellule, le passage de l'alcaloïde lui-même peut être, soit accéléré, soit retardé par sa combinaison avec des acides appropriés, permet d'envisager une augmentation ou une diminution de l'action pharmacodynamique recherchée.

II. — Il a été démontré, à la fois sur des tests animaux et végétaux, que les sels des acides alicycliques : $\text{Ar}-(\text{CH}^2)^n-\text{COOH}$, (phénylacétique, phénylpropionique, phénylbutyrique) ou encore les sels des acides de la série aliphatique à fonction simple (isobutyrique) pénètrent plus rapidement dans la cellule que les sels d'acides minéraux (chlorhydrique) ; ces derniers ont eux-mêmes une vitesse de pénétration plus grande que les sels d'acides à fonctions complexes, notamment les acides alcools ou bibasiques (tartrique, citrique, gluconique).

Il en résulte que sur divers tests, isolés ou non (nerfs, muscles, cornée, ou même cellules végétales), les sels du premier groupe pénètrent plus vite et agissent mieux que ceux du second. Mais il en résulte également que chez un organisme capable d'éliminer, animal vivant ou homme, la rapidité de la pénétration de ces sels peut avoir pour corollaire la précocité de leur élimination. En particulier, dans le cas de la morphine, si l'on veut obtenir une action persistante, il vaut mieux utiliser les sels du deuxième groupe.

III. — Par la mesure des propriétés physico-chimiques des solutions des sels envisagés, on a cherché à expliquer les différences de propriétés pharmacodynamiques. Les essais sont encore en cours. On peut, cependant, dès maintenant, envisager pour chaque sel, des propriétés particulières en ce qui concerne les divers facteurs jouant un rôle dans la résorption : solubilité dans l'eau et dans divers constituants des tissus, diminution de la tension superficielle, diffusion libre et à travers les membranes, gonflement de gels organiques tels que gélatine et nerfs, enfin floculation des colloïdes.

L'hypothèse fondamentale de J. Régnier selon laquelle les sels agissent par leur molécule entière trouve sa confirmation dans le fait que les essais de diffusion, d'absorption et de gonflement montrent que la partie acide accompagne

toujours la partie basique. Cette hypothèse permet d'écarter les théories classiques anciennes expliquant l'action des sels d'alcaloïdes en solution, soit par leur ionisation totale, soit, suivant Oscar Gros, par leur hydrolyse.

VU : *le Doyen,*
A. BAUDOUIN

VU : *le Président de la Thèse,*
A. TIFFENEAU

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Le Doyen de la Faculté des Sciences,
chargé des fonctions
de Recteur de l'Académie de Paris,
CH. MAURAIN

BIBLIOGRAPHIE

1. ABELIN (J.). — Ueber die lokalanästhetischen und narkotischen Wirkungen des Phenyläthylamins und einiger seiner Derivate. *Biochem. Ztg.*, 1923, **141**, 458 et 470.
2. ABILGAARD (J.), SCHOU (S. A.). — Studier over Injektions-medicin II. Novocainoplosningerssønderdeling ved Sterilisering og ved Opbevaring. *Dansk Tidsskrift for Farmaci*, 1931, **5**, 129.
3. AMSLER, STENDER. — In : *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1931, **160**, 195.
4. BAZIN (Suzanne). — Contribution à l'étude de l'action des substances toxiques sur la cellule végétale (*Elodea canadensis*). *Thèse Doct. Univ. Pharmacie*, Paris 1941.
5. BILLARD, DIEULAFÉ. — Influence de la tension superficielle des solutions de curare sur leur toxicité. *C. R. Soc. de Biol.*, 1904, **56**, 146.
6. BOURGEOIS (P.). — Utilisation du gluconate et du phénylpropionate de morphine chez les tuberculeux. *Bull. Soc. Thérapeutique*, 1938, **73**, 16.
7. BRUNEAU (J.). — La Pré-anesthésie par l'association scopolamine-morphine-éphédrine. *Thèse Doct. Médecine*, Paris 1940.
8. CLERC (A.), PARIS (R.), MACREZ (C.). — Action de certains sels de morphine (chlorhydrate, phénylpropionate) sur le volume du rein et sur la diurèse. *C. R. Soc. de Biol.*, 1937, **124**, 714.
9. DASTUGUE (G.). — Sur les pouvoirs zymosthénique et imbibiteur d'une quarantaine d'eaux minérales. *Pres. Therm. et Clim.*, 1934, **3275**, 477.
10. DIETZEL (R.), STEEGER (O.). — In : *Arch. d. Pharm. u. Ber. d. deutsch. pharm. Ges.*, 1933, **271**, 251 et 521.
11. FIEYRE (André). — Contribution à l'étude du passage des solutions anesthésiques locales à travers les membranes inertes. (Influence de l'acide qui salifie les bases alcaloïdiques). *Thèse Doct. Univ. Pharmacie*, Paris 1940.

12. FLECHTER (W. M.). — The osmotic properties of muscle and their modifications in fatigue and rigor. *Journ. of Physiol.*, 1904, **30**, 414.
13. GARDNER, SEMB, GRAHAM. — In : *Proc. soc. exp. Biol. Med.*, 1934, **31**, 1195.
14. GELLHORN (E.), RÉGNIER (J.). — La perméabilité en physiologie et en pathologie générale. Paris, Masson, édit., 1936.
15. GROS (O.). — Ueber Narkotica und Lokalanästhetika. *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1910, **62**, 380 ; 1910, **63**, 80 ; 1912, **67**, 126 et 132.
16. GUÉNIN (J.), — Contribution à l'étude du gonflement des gels en présence de solutions alcaloïdiques (influence de l'acide qui salifie les bases anesthésiques locales). Thèse Doct. Univ. Pharmacie, Paris, 1939.
17. HERMAN (O.). — Eine biologische Nachweismethode des Morphins. *Bioch. Zeitschr.*, 1912, **39**, 216.
18. HOFMEISTER (F.). — Zur Lehre von der Wirkung der Salze. *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1891, **28**, 210.
19. JACQUET (P.) et MAURY (P.). — Essais cliniques de nouveaux sels organiques de morphine. *Bull. Soc. Therapeut.*, 1938, **73**, 22.
20. KEIL (W.), HEPP (G.). — In : *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1935, **179**, 420.
21. KEIL (W.), KLUGE (A.). — In : *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1934, **174**, 493.
22. KEIL (W.), PÖHLS, HARTWIG. — In : *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1936, **291**, 285.
23. KILLIAN (H.), SCHWÖRER (G.). — In : *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1933, **173**, 242.
24. KOPACZEWSKI (W.). — La tension superficielle, le gonflement et la narcose. *C. R. Acad. Sciences*, 1923, **176**, 1577.
25. KOPACZEWSKI (W.), BEM (M.), de CASTRO (G.). — Tension superficielle des matières médicamenteuses. *Arch. int. Pharm. et Thérap.*, 1924, **29**, 69.
26. KUTHY (A. von). — Ueber die Wirkung oberflächen aktiver Stoffe auf die Gelatine. *Biochem. Zeitschr.*, 1932, **244**, 319.
27. LAUGIER (H.), BÉNARD (H.). — Contribution à l'étude des pressions osmotiques des muscles. *Journ. Physiol. et Path. Gén.*, 1911, **13**, 497.
28. LIOT (A.). — Variations du pH des solutions de chloryhydrate de cocaïne soumises à la stérilisation. *Bull. Sc. Pharm.*, 1925, **32**, 83.
29. LOMBA (J.), LOPEZ. — Poissons réactifs des alcaloïdes. Recherche des conditions optimâ de réaction, de tension superficielle et de température. *C. R. Soc. de Biol.*, 1922, **87**, 1168.

30. MACREZ (Claude). — Étude des effets de la morphine sur la diurèse et sur la dépuration rénale, en particulier chez les cardiaques. *Thèse Doct. Médecine*, Paris, 1937.
31. MICHAELIS. — Manuel de technique de physicochimie, 1923. Masson, p. 99. (Traduction de Chabanier et Lobo Onell).
32. MONBRUN (A.), RÉGNIER (J.), JOURDY (P.). — De l'utilisation, en ophtalmologie, de deux nouveaux sels du paraaminobenzoyldiéthylaminoéthanol (base de la novocaïne) : le phénylpropionate et l'isobutyrate. *Arch. Ophthalm.*, 1936, **53**, n° 5.
33. OVERTON. — In : *Vierteljahresschr. d. naturf. Ges. Zürich*, 1896, **41**, 383 ; 1899, **44**, 86.
34. PEZZINI (Z. M.). — Effets du phénylpropionate de morphine sur la contraction utérine pendant l'accouchement. *Anesthésie et Analgésie*, 1939, **5**, n° 4, 544-547.
35. PORTIER (P.), LOMBA LOPEZ. — Utilisation des poissons de petite taille pour la découverte de faibles quantités de substances toxiques. *C. R. Soc. de Biol.*, 1922, **87**, 1165.
36. PRIBRAM. — Ueber Beziehungen zwischen chemischer Konstitution, physikalisch-chemischen Eigenschaften und pharmakodynamischen Wirkungen. *Wien klin. Woch.*, 1908, **21**, n° 30.
37. PROTZ. — Ueber die Wirkung einiger Anästhetikachloride und deren Mischungen mit Natriumbikarbonat auf die Froschhaut. *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1920, **86**, 238.
38. RÉGNIER (J.). — Essais de mesure de l'anesthésie produite sur les terminaisons nerveuses (cornée, muqueuse linguale) par les anesthésiques locaux. Comparaison des pouvoirs anesthésiques. *Bull. Sc. Pharm.*, 1923, **30**, 580-646.
39. RÉGNIER (J.). — Influence de la concentration des ions H sur un phénomène physiologique : anesthésie de la cornée par le chlorhydrate de cocaïne. *Thèse Doct. ès sciences nat.*, Paris, 1925.
40. RÉGNIER (J.). — Sur l'hydrolyse spontanée de la base cocaïne en solution aqueuse à la température ordinaire. *Bull. Sc. Pharm.*, 1925, **32** 405.
41. RÉGNIER (J.). — Méthodes de Mesure des anesthésiques locaux. *Thèse Doct. Médecine*, Paris, 1929.
42. RÉGNIER (J.). — De l'influence exercée par les acides salifiant les bases alcaloïdiques sur l'activité physiologique de ces bases. *Comptes-rendus du 1^{er} Congrès International de l'Union thérapeutique*. Berne, 19-22 mai 1937.
43. RÉGNIER (J.), DAVID (R.). — Du rôle de la tension superficielle dans

- l'augmentation des anesthésies produites par alcalinisation des solutions de chlorhydrate de cocaïne. *Bull. Sc. Pharm.*, 1925, **32**, 513.
44. RÉGNIER (J.), DAVID (R.). — Influence de la concentration des H sur le maintien de l'activité physiologique des solutions de chlorhydrate de cocaïne. *C. R. Soc. de Biol.*, 1933, **114**, 977.
45. RÉGNIER (J.), DAVID (R.). — Influence de la Concentration en ions H et du pouvoir tampon des solutions salines de chlorhydrate de cocaïne sur le maintien de l'activité physiologique au cours de la stérilisation et du vieillissement. *Bull. Sc. Pharm.*, 1933, **40**, 650.
46. RÉGNIER (J.), DAVID (R.). — Influence de la concentration des ions H et du choix des anions des sels tampons sur la stabilité des solutions de chlorhydrate de cocaïne. *C. R. Soc. de Biol.*, 1934, **115**, 1195.
47. RÉGNIER (J.), DAVID (R.). — Sur le maintien de l'activité physiologique des solutions de chlorhydrate de cocaïne. *Bull. Sc. Pharm.*, 1934, **41**, 321.
48. RÉGNIER (J.), DAVID (R.). — De la conservation de la cocaïne après stérilisation. *Bull. Sc. Pharm.*, 1934, **41**, 468, 547, 595.
49. RÉGNIER (J.), DAVID (R.). — Influence de l'anion combiné à la base cocaïne sur l'activité anesthésique de cet alcaloïde. *C. R. Acad. Sciences*, 1935, **200**, 1428.
50. RÉGNIER (J.), DAVID (R.). — Influence de l'acide salifiant les bases anesthésiques locales sur l'activité anesthésique des différents sels. *Anesthésie et Analgésie*, 1935, **1**, 285.
51. RÉGNIER (J.), DAVID (R.). — Étude de l'activité de divers sels de cocaïne. *Journ. Pharm. Chim.*, 1935, 8^e série, **22**, 16.
52. RÉGNIER (J.), DAVID (R.). — Étude de quelques propriétés physico-chimiques de solutions aqueuses équivalentes en base (paraaminobenzoyldiéthylaminoéthanol, base de la novocaïne), préparées avec des acides divers. Mesure de la tension superficielle. *Anesthésie et Analgésie*, 1938, **4**, n^o 4.
53. RÉGNIER (J.), DAVID (R.). — De la tension superficielle de divers sels de paraaminobenzoyldiéthylaminoéthanol (base de la novocaïne) en solutions aqueuses équivalentes en base. *C. R. Soc. de Biol.*, 1938, **127**, 1223.
54. RÉGNIER (J.), LAMBIN (Suzanne). — De l'influence comparée de différents sels de morphine injectés par voie intraveineuse sur l'action anesthésique locale de la cocaïne. *Journ. Pharm. Chim.*, 1937, **25**, p. 253.
55. RÉGNIER (J.), LAMBIN (Suzanne). — Action différente de divers sels de morphine. *Bull. Soc. Thérap.*, 1938, **73**, n^o 1.

56. RÉGNIER (J.), LAMBIN (Suzanne). — Essais de mesure de l'influence exercée par la morphine, administrée par voie veineuse, ou sous-cutanée, sur le réflexe oculo-palpébral. *C. R. Soc. de Biol.*, 1938, **127**, 39.
57. RÉGNIER (J.), LAMBIN (Suzanne). — De l'insuffisance exercée par différents sels de morphine injectés en solutions intraveineuses au lapin, sur la dépression du réflexe oculo-palpébral. *C. R. Soc. de Biol.*, 1938, **127**, 113.
58. RÉGNIER (J.), LAMBIN (Suzanne). — Comparaison des résultats obtenus par les différentes méthodes utilisées pour apprécier les différences d'activité des divers sels de morphine. *C. R. Soc. de Biol.*, 1938, **127**, 116.
59. RÉGNIER (J.), LAMBIN (Suzanne). — De l'influence de l'acide combiné à la morphine sur la rapidité et l'ampleur de l'élimination urinaire de cet alcaloïde. *C. R. Soc. de Biol.*, 1938, **127**, 294.
60. RÉGNIER (J.), QUEVAUVILLER (A.). — Des variations concomitantes de la chronaxie et de l'excitabilité nerveuse sous une influence pharmacodynamique. Action sur le nerf moteur de *Rana esculenta* de la cocaïne et de ses succédanés. *C. R. Acad. Sciences*, 1935, **201**, 912.
61. RÉGNIER (J.), QUEVAUVILLER (A.). — Influence de la suppression des électrolytes dans les liquides de conservation sur les valeurs des paramètres de l'excitabilité et sur la résistance au courant galvanique du nerf moteur de *Rana esculenta*. *C. R. Acad. Sciences*, 1936, **202**, 1617.
62. RÉGNIER (J.), QUEVAUVILLER (A.). — Comparaison de l'activité anesthésique sur le nerf moteur de *Rana esculenta* de deux sels de paraaminobenzoyldiéthylaminoéthanol, chlorhydrate, phénylpropionate. *C. R. Soc. de Biol.*, 1936, **122**, p. 251.
63. RÉGNIER (J.), QUEVAUVILLER (A.). — Stabilisation des paramètres de l'excitabilité du tronc nerveux moteur en milieu privé d'électrolytes. Application à l'étude quantitative comparée du chlorhydrate et du phénylpropionate de paraaminobenzoyldiéthylaminoéthanol. *Bull. Sc. Pharm.*, 1936, **43**, 401.
64. RÉGNIER (J.), QUEVAUVILLER (A.). — Influence de l'acide combiné à la morphine sur l'activité des sels de cet alcaloïde. Action du chlorhydrate et du phénylpropionate de morphine sur l'excitabilité du tronc nerveux moteur en milieu privé d'électrolytes. *Anesthésie et Analgésie*, 1937, **3**, n° 2.
65. RÉGNIER (J.), QUEVAUVILLER (A.). — Différence d'action de deux sels de morphine (chlorhydrate et phénylpropionate) sur l'excitabilité du tronc nerveux moteur, en milieu privé d'électrolytes. Action

- comparée du chlorhydrate dans ces conditions et en liquide de Ringer. *C. R. Soc. de Biol.*, 1937, **124**, 623.
66. RÉGNIER (J.), QUEVAUVILLER (A.). — De l'influence de la nature de l'acide sur l'action qu'exercent sur le nerf moteur, différents sels de la base novocaïne et de morphine ; comportement qualitatif différent suivant les concentrations. *C. R. Acad. Sciences*, 1937, **205**, 251.
67. RÉGNIER (J.), QUEVAUVILLER (A.). — Variation de l'imbibition du muscle strié (gastrocnémien de *Rana esculenta*) sous l'influence de solutions aqueuses de cocaïne de concentrations croissantes. *C. R. Soc. de Biol.*, 1938, **128**, 1091.
68. RÉGNIER (J.), QUEVAUVILLER (A.). — Comparaison de l'action exercée sur l'imbibition du muscle (gastrocnémien de *Rana esculenta*) par des solutions aqueuses de divers anesthésiques locaux. *C. R. Soc. de Biol.*, 1938, **128**, 1095.
69. RÉGNIER (J.), QUEVAUVILLER (A.). — Action de divers sels de paraaminobenzoyldiéthylaminoéthanol sur les filaments mycéliens de l'*Ascoidea rubescens* (Brefeld). *C. R. Soc. de Biol.*, 1939, **131**, 68.
70. RÉGNIER (J.), QUEVAUVILLER (A.). — Comparaison des rapidités de diffusion, en eau distillée, de solutions équimoléculaires de divers sels de paraaminobenzoyldiéthylaminoéthanol. *C. R. Soc. de Biol.*, 1939, **132**, 219.
71. RÉGNIER (J.), QUEVAUVILLER (A.). — Action des anesthésiques locaux sur la cellule végétale. *Bull. Sc. Pharm.*, 1939, **44**, 365.
72. RÉGNIER (J.), QUEVAUVILLER (A.). — Anesthésie locale et propriétés physico-chimiques (1^{re} Note). Des solutions équimoléculaires de divers sels de paraaminobenzoyldiéthylaminoéthanol ne diffusent pas en eau distillée (diffusion libre) avec la même rapidité. *Bull. Sc. Pharm.*, 1939, **46**, 498.
73. RÉGNIER (J.), DAVID (R.), BAZIN (Suzanne). — Étude de l'action qu'exerce le chlorhydrate de cocaïne sur les cellules d'*Elodea canadensis*. Mise en évidence d'une « action toxique potentielle ». *C. R. Soc. de Biol.*, 1939, **131**, 227.
74. RÉGNIER (J.), DAVID (R.), BAZIN (Suzanne). — Influence de l'acide combiné à la cocaïne sur l'action exercée par cet alcaloïde sur les feuilles d'*Elodea canadensis*. Quelques remarques à propos des « actions toxiques potentielles ». *C. R. Soc. de Biol.*, 1939, **131**, 229.
75. RÉGNIER (J.), DAVID (R.), PHILIPPE (Jean). — Étude de la fixation par le charbon, en fonction du temps, du chlorhydrate de paraaminobenzoyldiéthylaminoéthanol (novocaïne). Dosage de la base et de l'acide. *C. R. Soc. de Biol.*, 1941, **135**, 130.

76. RÉGNIER (J.), DAVID (R.), PHILIPPE (Jean). — Étude de la fixation par le charbon, en fonction des concentrations, du chlorhydrate de paraaminobenzoyldiéthylaminoéthanol (novocaïne). Dosage de la base et de l'acide. *C. R. Soc. de Biol.*, 1941, **135**, 133.
77. RÉGNIER (J.), DAVID (R.), PHILIPPE (Jean). — Étude comparative des adsorptions du paraaminobenzoyldiéthylaminoéthanol à partir des différents sels de cette base : chlorhydrate, citrate, phénylpropionate. *C. R. Soc. de Biol.*, 1941, **135**, 185.
78. RÉGNIER (J.), DAVID (R.), SITRI (Renée). — De l'action du chlorhydrate de cocaïne sur *Gasterosteus aculeatus* (épineche). Influence de divers facteurs expérimentaux. *C. R. Soc. de Biol.*, 1938, **129**, 476.
79. RÉGNIER (J.), DAVID (R.), SITRI (Renée). — De l'action du chlorhydrate de paraaminobenzoyldiéthylaminoéthanol sur *Gasterosteus aculeatus* (épineche). Influence de divers facteurs expérimentaux. *C. R. Soc. de Biol.*, 1938, **129**, 479.
80. RÉGNIER (J.), DAVID (R.), SITRI (Renée). — De l'influence de l'acide combiné au paraaminobenzoyldiéthylaminoéthanol sur l'action narcotique exercée par cette base sur *Gasterosteus aculeatus* (épineche). *C. R. Soc. de Biol.*, 1939, **131**, 726.
81. RÉGNIER (J.), DELANGE (R.), DAVID (R.). — De l'influence de l'acide combiné à la base sur le pouvoir anesthésique de différents sels de paraaminobenzoyldiéthylaminoéthanol. *C. R. Acad. Sciences*, 1936, **202**, 591.
82. RÉGNIER (J.), DELANGE (R.), DAVID (R.). — De quelques nouveaux sels de paraaminobenzoyldiéthylaminoéthanol. Variations du pouvoir anesthésique suivant l'acide utilisé. Essais cliniques. *Journ. Pharm. Chim.*, 1936, 8^e S., **23**, 494.
83. RÉGNIER (J.), DELANGE (R.), DAVID (R.). — Des propriétés anesthésiques de nouveaux sels de paraaminobenzoyldiéthylaminoéthanol. Utilisation clinique du phénylpropionate et de l'isobutyrate. *Anesthésie et Analgésie*, 1936, **2**, 267.
84. RÉGNIER (J.), LAMBIN (Suzanne), SZOLLOSI (E.). — Étude de la toxicité de nouveaux sels organiques d'alcaloïdes (novocaïne, morphine). Recherche de la dose léthale moyenne. *C. R. Soc. de Biol.*, 1936, **122**, 759.
85. RÉGNIER (J.), LAMBIN (Suzanne), SZOLLOSI (E.). — De la détermination de la toxicité des substances médicamenteuses. *Bull. Sc. Pharm.*, 1937, **44**, 81.
86. RÉGNIER (J.), LIOT (A.), DAVID (R.). — De la perte du pouvoir anesthésique des solutions de chlorhydrate de cocaïne sous l'influence

- du chauffage à haute température et d'une conservation trop prolongée. *Bull. Sc. Pharm.*, 1933, **40**, 271, 353.
87. RÉGNIER (J.), QUEVAUVILLER (A.), BRIOLLET (B.). — De la variation de la chronaxie du tronc nerveux moteur sous l'action prolongée du chlorhydrate de cocaïne et de la novocaïne. *C. R. Acad. Sciences*, 1936, **202**, 92.
88. RÉGNIER (J.), QUEVAUVILLER (A.), FIEYRE (A.). — Passage à travers une membrane inerte (cellophane) de différents sels de paraaminobenzoyldiéthylaminoéthanol. Influence de la durée de l'expérience et de la concentration saline sur le passage du chlorhydrate (dosage de la base et du chlore). *C. R. Soc. de Biol.*, 1939, **132**, 252.
89. RÉGNIER (J.), QUEVAUVILLER (A.), FIEYRE (A.). — Passage à travers une membrane inerte (cellophane) de sels de paraaminobenzoyldiéthylaminoéthanol. Influence de l'addition de chlorure de sodium, de la variation du pH , de celle de la température et de celle de l'épaisseur de la membrane sur le passage du chlorhydrate. *C. R. Soc. de Biol.*, 1939, **132**, 399.
90. RÉGNIER (J.), QUEVAUVILLER (A.), FIEYRE (A.). — Passage à travers une membrane inerte (cellophane) de sels de paraaminobenzoyldiéthylaminoéthanol. Influence de l'acide combiné à la base. *C. R. Soc. de Biol.*, 1939, **132**, 402.
91. RÉGNIER (J.), QUEVAUVILLER (A.), FIEYRE (A.). — Anesthésie locale et propriétés physico-chimiques (2^e Note). Dialyse du chlorhydrate de paraaminobenzoyldiéthylaminoéthanol à travers la cellophane. Influence de la concentration de la solution et de la durée de l'expérience. *Bull. Sc. Pharm.*, 1940, **47**, 15.
92. RÉGNIER (J.), QUEVAUVILLER (A.), FIEYRE (A.). — Anesthésie locale et propriétés physico-chimiques (3^e Note). Modifications du passage de la « novocaïne » à travers une membrane de cellophane, sous l'influence de l'addition de NaCl, d'HCl, de NaOH, de la variation de la température et de celle de l'épaisseur de la membrane. *Bull. Sc. Pharm.*, 1940, **47**, 20.
93. RÉGNIER (J.), QUEVAUVILLER (A.), FIEYRE (A.). — Anesthésie locale et propriétés physico-chimiques (4^e Note). Influence de l'acide combiné à la base de la « novocaïne » sur le passage de cette base à travers une membrane de cellophane. *Bull. Sc. Pharm.*, 1940, **47**, 69.
94. RÉGNIER (J.), QUEVAUVILLER (A.), GAVAUDAN (P.). — Étude de l'action du chlorhydrate de cocaïne sur le contenu cellulaire (équilibre cytoplasma-vacuome) de l'*Ascoïdea rubescens*. Influence du pH et de la température. *C. R. Soc. de Biol.*, 1939, **130**, 1540.
95. RÉGNIER (J.), QUEVAUVILLER (A.), GUÉNIN (J.). — La nature de

l'acide qui salifie le paraaminobenzoyldiéthylaminoéthanol influence l'action exercée par cette base anesthésique locale sur l'imbibition du muscle strié. *C. R. Soc. de Biol.*, 1939, **131**, 728.

96. ROBERT (Pierre-Émile). — Sur quelques essais thérapeutiques du gluconate et du phénylpropionate de morphine chez les tuberculeux pulmonaires. *Bull. Soc. Thérapeut.*, 1938, **73**, 19.
97. RÜHLAND. — In : *Jahresber Bot.*, 1914, **54**, 391.
98. SOLMANN (T.). — Comparative activity of local anesthetics. *Journ. of pharmac. and exp. therap.*, 1917, **10**, 379 ; 1918, **11**, 1, 9, 17, 69.
99. STRAUB. — Ein biologisches Reaktiv für Morphin. *Deutsche Med. Wöch.*, 1911, p. 1462.
100. SZOLLOSI (E.). — Étude des variations de la toxicité de la novocaïne et de la morphine en fonction des acides qui les salifient. *Thèse Doct. Médecine*, Paris, 1936.
101. TIFFENEAU, TORRÈS. — Sur les propriétés hypnotiques de l'hydrobenzoïne et de ses homologues alcoylés (diarylglycols symétriques). Relations entre l'activité physiologique et le poids moléculaire. *C. R. Acad. Sciences*, 1924, **178**, 237.
102. TRAUBE (J.). — Ueber die Wirkung von Basen und basischen Salzen auf Alkaloidsalze. *Biochem. Zeits.*, 1912, **42**, 470.
103. TRAUBE (J.), BLUMENTHAL. — Der Oberfläckendruck und seine Bedeutung in der klinischen Medizin. *Ztg für exp. Path. u. Therap.*, 1905, **2**, 117.
104. TREVAN, BOOK. — In : *Brit. Journ. of experim. Pathol.*, 1927, **8**, 307.
105. TRONDLA. — In : *Biochem. Ztschr.*, 1920, **112**, 219.
106. VIOLE (P. L.), DUFOURT (P.). — Action des eaux minérales sur les colloïdes cellulaires. *Ann. Inst. Hydr. et Clim.*, 1927, **5**, 21.
107. WESSEBERGE (H.). — Les variations de poids subies par les tissus musculaires et nerveux dans l'eau et dans quelques solutions salines sont-elles conditionnées par des phénomènes osmotiques. *Thèse Doct. ès Sciences*. Paris, 1918.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	1
CHAPITRE PREMIER. — Études pharmacodynamiques de divers sels d'anesthésiques locaux	7
I) Anciennes conceptions classiques sur le mode d'action des sels d'alcaloïdes	7
II) Étude des anesthésiques locaux et conception nouvelle sur leur mode d'action	10
§ 1. Méthode de mesure de l'anesthésie locale sur la cornée du lapin	10
§ 2. Étude de la variation du pouvoir anesthésique des solutions de cocaïne sous l'influence de l'alcalinisation et de la conservation	12
§ 3. Influence des sels tampons stabilisateurs sur le pouvoir anesthésique des solutions de cocaïne	14
III) Étude du pouvoir anesthésique des différents sels de novocaïne par la mesure de leur action sur la cornée du lapin	16
IV) Action comparée de quelques sels de novocaïne et de cocaïne (phénylpropionate, chlorhydrate, citrate) sur divers tests animaux et végétaux	21
§ 1. Action comparée du phénylpropionate, du chlor- hydrate, du citrate de novocaïne sur le scia- tique de <i>Rana esculenta</i>	21
§ 2. Action comparée du phénylpropionate, du chlor- hydrate, du citrate de novocaïne sur <i>Gasteros- teus aculeatus</i> (épinoche)	23
§ 3. Action comparée du phénylpropionate, du chlor- hydrate, du citrate de novocaïne sur <i>Ascoïdea rubescens</i>	25

§ 4. Action comparée du phénylpropionate, du chlorhydrate, du citrate de cocaïne sur les cellules des feuilles d' <i>Elodea canadensis</i>	26
§ 5. Récapitulation des résultats.....	30
V) Vérification de l'absence de propriétés anesthésiques locales pour l'un des acides étudiés ci-dessus, l'acide phénylpropionique et son sel de sodium.....	31
VI) Étude de la toxicité de divers sels de novocaïne.....	32
CHAPITRE DEUXIÈME. — Études pharmacodynamiques de divers sels de morphine	34
I) Action dépressive locale sur les fibres motrices du sciatique de <i>Rana esculenta</i> . Étude comparée du phénylpropionate, du chlorhydrate et du citrate de morphine	36
II) Action analgésique générale de divers sels de morphine administrés par voie intraveineuse (phénylpropionate, chlorhydrate, citrate)	38
§ 1. Étude de l'action sur la cornée préalablement anesthésiée par la cocaïne et renforcement de l'anesthésie décroissante	38
§ 2. Étude de l'action des différents sels sur la sensibilité cornéenne: dépression du réflexe oculopalpebral	41
III) Étude comparée de la toxicité des divers sels de morphine	43
IV) Discussion des résultats.....	44
V) Étude comparée des vitesses d'élimination urinaire de la morphine après injection de ses divers sels.....	47
CHAPITRE TROISIÈME. — Caractères physico-chimiques des solutions des divers sels d'alcaloïdes étudiés.....	50
I) Solubilité des divers sels de paraaminobenzoyldiéthylaminoéthanol	50
II) Mesure de la tension superficielle des solutions aqueuses des divers sels de cocaïne et de paraaminobenzoyldiéthylaminoéthanol	52
III) Mesure du gonflement de divers gels sous l'influence de quelques sels de paraaminobenzoyldiéthylaminoéthanol	55
§ 1. Augmentation du poids de plaques de gélatine	

après 24 heures d'immersion dans des solutions M/6 en base (3,93 %).....	57
§ 2. Augmentation de poids du nerf sciatique de <i>Rana</i> <i>esculenta</i> après 24 heures d'immersion dans des solutions M/6 en base.....	58
§ 3. Augmentation de poids des muscles striés de <i>Rana esculenta</i> immergés dans des solutions des différents sels de paraaminobenzoyldi- éthylaminoéthanol	58
§ 4. Étude de la pénétration dans les gels, des solu- tions des différents sels de paraaminobenzoyl- diéthylaminoéthanol	61
IV) Étude du passage des solutions anesthésiques locales à travers les membranes inertes.....	63
V) Étude de l'adsorption par le charbon des divers sels de paraaminobenzoyldiéthylaminoéthanol	66
CHAPITRE QUATRIÈME. — Études cliniques utilisant les sels orga- niques d'anesthésiques locaux et de morphine.....	68
I) Essais cliniques des sels d'anesthésiques locaux.....	68
II) Essais cliniques des sels organiques de morphine.....	77
1) Essais chimiques des sels de morphine utilisés seuls	77
2) Essais chimiques d'association alcaloïdiques com- prenant les sels organiques de morphine.....	85
CONCLUSIONS	88
BIBLIOGRAPHIE	92

Imprimé par R. BUSSIÈRE
à Saint-Amand (Cher), France. — 27-6-1941.
